

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1953

T H E S E

N°

Pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

168

Par

MONTAGNE Jacques Paul

Né le 26 Janvier 1925 à Montpellier (Hérault)

Présentée et soutenue publiquement le 16 Mars 1953

INTERET DU PHOSPHORE RADIO-ACTIF

DANS LA THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE DE VAQUEZ

Président : M. DESGREZ - Professeur.

1953

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1953

T H E S E

N°

Pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

Par

MONTAGNE Jacques Paul

Né le 26 Janvier 1925 à Montpellier (Hérault)

Présentée et soutenue publiquement le 16 Mars 1953

INTERET DU PHOSPHORE RADIO-ACTIF

DANS LA THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE DE VAQUEZ

Président : M. DESGREZ - Professeur.



PROFESSEURS HONORAIRES

M.M. BAUDOUIN, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC,
 DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAIGNEL-LAVAS-
 TINE, LAUBRY, LEHAÏTHS, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEFER,
 MARION, MATHIEU, MCCQUOT, MULON, OMBREDANNE, ROUVIERE
 SANNIE, SEBILEAU, SEZARY, TANON.

DOYEN..... Léon BINET (Membre de l'Institut)

ASSEESSEUR... Jean VERNE

I- PROFESSEURS

M.M.

Anatomie....
 Anatomie Pathologique....

OLIVIER (E.)
 DELARUE (A.)

Bactériologie....
 Biologie appliquée à l'Educ. Physique et
 aux Sports....
 Biologie médicale...

GASTINEL (P.)

CHAILLEY-BERT (P.)
 VERNE (J.)

Cancérologie médicale et sociale...
 Carcinologie...
 Chimie Médicale...

HUGUENIN (R.)
 OHERLING (C.)
 POLONOVSKI (M.)
 BROCCQ (P.)
 CAZENAT (F.)
 MONDOR (H.)
 QUENU (J.)

Cliniques Chirurgi-
 cales...

(Hôtel Dieu
 (Saint-Antoine
 (Salpêtrière
 (Cochin

MERLE D'AUBIGNE
 DONZELOT (E.)
 FEVRE (M.)
 MONOD (R.)
 BERNARD (E.)
 PETIT-DUTAILLIS
 LELONG (M.)

Clinique chirurg. réparatrice et orthopéd.
 Clinique de cardiologie....
 Clinique de chirurgie infantile et d'orthop.
 Clinique de chirurg. pleuro-pulmonaire...
 Clinique de la tuberculose....
 Clinique de neuro-chirurgie...
 Clinique de puériculture
 Clinique des maladies cutanées et syphil.
 Clinique des maladies du sang...
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies des enfants...
 Clinique des maladies infectieuses...
 Clinique des maladies mentales et de l'encéphale
 Clinique gynécologique...

DEGOS (R.)
 CHEVALLIER (P.)
 ALAJOUANINE (T.)
 DEBRE (R.)
 MOLLARET (P.)
 DELAY (J.)

(Hôtel Dieu....
 Cliniques Médicales... (Bichat.....
 (Cochin.....
 (Pitié.....

FUNCK-BRENTANO
 BENARD (H.)
 LAROCHE (G.)
 MOHEAU (R.)
 LIAN (C.)

Clinique Médicale d'hydro-climat. thérapeutique... JUSTIN-BESANCON
 Clinique médicale propédeutique... PASTEUR-VALLERY-RADOT (L.)
 Cliniques obstétricales : Tarnier.....

LANTUEJOUL (P.)
 LEVY-SOLAL (E.)
 LACOMME (M.)

Clinique ophtalmologique.....
 Clinique Oto-rhino-laryngologique.....

VELTER (E.)
 AUBIN (A.)

Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires
 (chaire à titre personnel).....
 Clinique psychiatrique infantile.....
 Clinique rhumatologique.....
 Clinique stomatologique.....
 Clinique thérapeutique chirurgicale.....
 Clinique thérapeutique médicale.....
 Clinique urologique.....
 Embryologie.....
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
 Histologie.....
 Hygiène et clinique de la première enfance.....
 Hygiène et médecine préventive.....
 Médecine du travail.....
 Médecine légale.....
 Parasitologie et histoire naturelle médicale.....
 Pathologie chirurgicale.....
 Pathologie exotique.....
 Pathologie expérimentale et comparée.....
 Pathologie médicale.....
 Pathologie et thérapeutique générales.....
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Physiologie.....
 Physique médicale.....
 Radiologie médicale.....
 Technique chirurgicale.....
 Thérapeutique.....
 Génétique.....
 Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel).....

RICHET (C)
 HEUYER (C)
 COSTE (F)
 DECHAUME (K)
 SENEQUE (J)
 CHABROL (E)
 FEY (B)
 GIROUD (A)
 MOUQUIN
 CHAMPY (C)
 CATHALA (J)
 JOANNON (C)
 DESOILLE (H)
 PIEDELIEVRE (R)
 GAILLIARD (H)
 DE GAUDART d'ALLAINES
 LAVIER (G)
 LEMAIRE (A)
 BARIETY
 DE GENNES (L)
 HAZARD (R)
 BINET (L)
 STROHL (A)
 DESGREZ (H)
 MOULONGUET
 TURPIN (R)
 LAMY
 DOGNON (A)

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

MM.

Anatomie.....
 Anatomie pathologique.....
 Bactériologie.....
 Biologie médicale.....
 Chimie médicale.....
 Dermato-syphili-
 lographie.....
 Histologie.....
 Hydrologie.....

{ DEBEYRE (J)
 { DELMAS (A)
 (GAUTHIER VILLARS
 (Mlle P. Pr. s. Ch.
 (BUSSE (P)
 (PASQUELLE (R)
 (NEVOT (A)
 (BOURLIERE (F)
 (ETTORI (J)
 Pr s. Ch.
 (JAYLE (M. F)
 Pr. s. Ch.
 (SCHAPIRA (G)
 (BULLIARD (H)
 Pr s. Ch.
 (COUJARD (R)
 (DESCLAUX (P)

Pathologie
 chirurgicale.....
 Pathologie expéri-
 mentale
 Pathologie médi-
 cale.....

MM.

HUGUIER (J)
 LAURENCE (G)
 LÉGER (A)
 OLIVIER (Cl)
 PADOVANI (P)
 POILLEUX (M)
 ROUX (M)
 RUDLER (J.C)
 VERNE (J.M.
 MERKLEN (P)
 BERNARD (J)
 BOUDIN (G)
 CASTAIGNE (P)
 MONTE (M)
 DECOURT (J)
 DOMART (A)
 DREYFUS (Gilb.)
 FAUVERT (R)
 HAMBURGER (J)
 KOURILSKY (R)

Hygiène.....	(BOYER (J)	(MILLIEZ (P)
Médecine légale...	(DEPARIS (M)	(PERRAULT (M)
Neuro-chirurgie.....	(DEROBERT (L)	(RAMBERT (P)
Neurologie.....	(GAULTIER (J)	(THIEFFRY (St)
	N....	(TURIAT (J)
	(SEZE (S. de	(LAPLANE (R).
	(GRASSET (J)	(MARIE (J)
	(LEPAGE (F)	(LEVY (Mlle J)
Obstétrique.....	(MAYER (M)	Pharmacologie (Pr. s. Ch.
	(MERGER (R)	(CHEYMOL (J. H)
	(RAVINA (J)	Physiologie.. (BARGETON (D)
	(VARANGOT (J)	(PARROT (J. L)
	(OFFRET (G)	(A)
Ophtalmologie.....	(DESVIGNES	
	(HALPHEN (E)	Physique (DJOURNO (A)
Oto-Rhino-Laryngolo-	(Pr. s. Ch.	médicale..... (GOUGEROT (L)
gie...	(MADURO (R)	
Parasitologie.....	BRUMPT (L)	Psychiatrie..... BARUK (H)
Parasitologie coloniale	CHABAUD	Psychiatrie in-
		fantile..... MICHAUX (L)
Pathologie	(ABOULKER	Stomatologie.... CHAPUT (Mme A)
chirurgicale....	(BAUMANN (J)	Thérapeutique... PERRAULT
	(GOSSET (J)	chargé de l'enseignement
		Urologie..... KUSS (R)

III- PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE Pour le service des examens

MM. Pathologie chirurgicale; BRINDEAU (A) Obstétrique
GATELLIER (J) Clinique chirurgicale; LE LORIER (V) Obstétrique
VAUDESCAL (R) Obstétrique

IV- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent:

MM	MM
(AMELINE (A)	
Clinique chirurgicale:	MARCHAL (G)
(BERNGAUX (G)	Clinique médicale..
(PATEL (J)	SOULIE (E)
(SICARD (A)	(DIGONNET (L)
(BOULIN (R)	Clinique obstétri-
(BROUET (G)	cale..... (
Clinique médicale....	Clinique ophtalmo-
(CACHERA (R)	gique... RENARD (C)
(GARCIN (J)	
(HAGUENEAU (M)	Clinique urologique COUVELAIRE R.

M.M.

Secrétaire de la Faculté.... MOREL (J.)
Secrétaire adjoint.... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef... Docteur HAHN (A.)

Bibliothécaires..... M. DOUAN (G.) Mlles DUMAITRE (P.)
GOICHON (A.M.)
LE NOIR (G.)

A MON PERE ET A MA MERE

Qu'il me soit donné de suivre
sans défaillir l'exemple qu'ils
m'ont toujours montré.

A MA FEMME

Dont la présence illumine notre foyer.

A MES ENFANTS

A Monsieur le Professeur DESGIEZ

Professeur de Radiologie Médicale
Electro-Radiologiste des Hôpitaux

Qui nous a fait le très grand honneur
de vouloir bien accepter la présidence
de cette thèse.

En témoignage de profonde reconnaissance
et de respectueuse admiration.



A Monsieur le Professeur agrégé FAUVERT

Chef de Service du Laboratoire Central
de l'Hôpital Beaujon

Qui nous a guidé dans la réalisation de
ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre
très vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur PORCHER

Electro-Radiologiste des Hôpitaux

Qui sut nous faire saisir la beauté
de notre spécialité.

Qu'il soit persuadé que son enseigne-
ment restera à la base de nos
connaissances radiologiques.

A Monsieur le Docteur ANGAMARE

Electro-Radiologiste des Hôpitaux

Dont l'affectueuse sollicitude nous
entoura constamment durant nos études

A LES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

M. le Professeur MATHIEU

M. le Docteur LAMBLING

M. le Professeur LEMAIRE

M. le Professeur CADENAT

M. le Docteur MARQUEZY

M. le Professeur LAYER

M. le Professeur ALAJOUANINE

M. le Docteur BOLGAERT

M. le Professeur MOLLANET

M. le Professeur LEMAITRE

M. le Docteur GAUTHIER

I N T R O D U C T I O N

Nous allons rapporter dans ce travail, les résultats obtenus par le phosphore radio-actif P_{32} dans le traitement de 31 cas de polyglobulie vraie (Maladie de Vaquez). Ces malades ont été traités par le Radiophosphore à l'Hôpital Beaujon de Paris, dans le service du Professeur agrégé R. FAUVERT.

Nous diviserons notre exposé en trois parties :

1- La maladie de Vaquez ;

2- Le phosphore radio-actif :

A- Etude physique

B- Sa destinée dans l'organisme

3- Le traitement de la maladie de Vaquez par le P_{32} :

A- Analyse des travaux antérieurs

B- Notre expérience sur 31 cas.

I- LA MALADIE DE VAQUEZ

1- DEFINITION - NOSOLOGIE

On entend par polyglobulie, l'augmentation notable du nombre des globules rouges contenus dans l'unité de volume du sang choisie, en règle le mmcube. Ceci permet d'exclure les fausses polyglobulies liées à la concentration sanguine.

Mais, de même que l'anémie, le mot polyglobulie désigne tantôt un simple symptôme, tantôt un syndrome ou une maladie dont elle n'est qu'un des éléments. C'est ainsi qu'on distingue depuis les travaux de Vaquez, la polyglobulie primitive, maladie sanguine de cause inconnue, des polyglobulies secondaires ou symptomatiques qui sont provoquées par des affections viscérales variées, notamment par les cardiopathies congénitales. C'est en les séparant nettement de la polyglobulie des cyanoses congénitales, que VAQUEZ relatait, en 1892, la première observation de la maladie qui, plus tard, devait porter son nom sous le titre "une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante".

Les études ultérieures de nombreux auteurs ont approfondi le fossé entre érythroses secondaires et érythrémie primitive. C'est ainsi que l'on a décrit :

- des polyglobulies nerveuses, digestives ;

- la polyglobulie des pléthoriques, différenciée en 1938 par ORINSTEIN et dont la forme grave s'appelle maladie de GAISBOCK., etc.. etc..

Dans la maladie de VAQUEZ, ce sont des cellules mûres qui passent dans le sang : d'où la définition de myélose hyperplasique érythrocytaire simple des auteurs italiens pour désigner la polyglobulie primitive, ce qui la sépare des érythroleucoses.

Ainsi, actuellement, on peut classer la maladie de VAQUEZ parmi les diverses polyglobulies selon le schéma suivant emprunté au Docteur Jean BERNARD :

1- Polyglobulie constitutionnelle : maladie de NICHAMIN

2- Polyglobulie de causes connues :

- agents physiques : asphyxie
altitude (maladie de MONGE)
- intoxications : Co, aniline ;
- infections : aiguës
chroniques : la tuberculose (surtout par sa localisation splénique)
- parasitoses : kyste hydatique.

3- Polyglobulies au cours des maladies viscérales :

Rate : splénomégalies de nature variée ;
splénectomie ;

Coeur : cardiopathies congénitales
artérite pulmonaire

Hypertension artérielle (maladie de GAISBOCK)

Estomac (érythrémies hyperchyliques) (ulcère duodénal) ;

Système nerveux (tumeurs, encéphalites).

4- Polyglobulies de nature inconnue :

- Erythroleucoses ;
- Polyglobulie des Syndromes érythromyéloïdes de l'adulte
(par exemple : érythroblastose type P.E. WEIL 1936)
- Maladie de VAQUEZ (ou érythrémie ou Polycythémie
rubra vera des Anglo-Saxons).

2- ETUDE CLINIQUE

La maladie de VAQUEZ est une maladie de l'adulte.

Elle se trouve également répartie selon les sexes.

Les signes de début en sont variables :

- soit des troubles divers (asthénie, vertiges, douleurs etc..)
- soit insidieux jusqu'à l'apparition de la coloration.

Les signes de la période d'état sont essentiellement ;

a- Au point de vue clinique : l'érythrose, qui envahit
peau et muqueuse. Elle est inconstante, sans rapport avec le
degré de polyglobulie.

La splénomégalie, plus ou moins importante. Elle peut
varier, même en dehors de toute thérapeutique.

Le foie est normal ou modérément hypertrophié.

Troubles nerveux : ce sont des parésies

des céphalées, des vertiges, de l'asthénie
des douleurs des extrémités

Troubles dyspeptiques : anorexie, vomissements ;

Le coeur : il est normal

La tension artérielle est normale ou peu élevée.

b- Au point de vue sanguin

Série rouge - Le nombre des globules rouges est augmenté, entre 7 à 9 millions, mais on peut trouver des chiffres bien plus élevés, 10 et même 15 millions.

L'hémoglobine est augmentée mais moins que ne le comporte le degré de l'hyperglobulie si bien que la valeur globulaire est diminuée (0,70 à 0,80). L'hémoglobine est normale dans son affinité pour l'oxygène et sa capacité en oxygène. Mais la teneur totale en oxygène du sang est plus grande que normalement bien entendu. Ceci serait un bon signe différentiel avec les polyglobulies secondaires.

Les globules rouges sont normaux dans leur taille et dans leur forme. Cependant HALL prétend que le volume globulaire total est un nombre beaucoup plus précis que le taux des globules rouges car la microcytose est beaucoup plus fréquente que la normocytose dans la maladie de Vaquez. Les variations du volume globulaire total, associées à celles de la masse sanguine expliquent le bouleversement de l'hématocrite.

La vie moyenne des globules rouges des polyglobuliques est normale et d'environ 120 jours, c'est LONDON et ses collaborateurs qui, en 1949, ont réussi à le démontrer en utilisant la glycine marquée N^{15} .

On pouvait donc trancher définitivement entre les deux hypothèses pouvant expliquer le trop grand nombre de globules rouges coexistant chez les sujets atteints de maladie de Vaquez

1- Le nombre de globules rouges formés chaque jour est normal, mais ceux-ci ont une vie plus longue que normalement ;

2- La durée de vie des globules rouges est normale, mais le nombre formé chaque jour est exagéré. D'ailleurs HUFF et ses collaborateurs (1950) ont apporté la preuve directe de l'hyperactivité de la moelle osseuse des polyglobuliques en montrant que les vitesses d'utilisation du fer radioactif et de synthèse de l'hémoglobine sont beaucoup plus grandes chez les polyglobuliques que chez le normal, et que, d'autre part, sous l'influence de l'irradiation des tissus hématopoiétiques par le radio phosphore, il y a ralentissement de ces vitesses.

Le taux des réticulocytes est normal ou abaissé ; parfois il est augmenté. Les auteurs anglo-saxons attachent une assez grande importance à sa valeur et à son évolution sous l'influence du traitement.

Aucune formule anormale ne se trouve dans le sang ; parfois cependant, outre l'augmentation des réticulocytes, quelques rares normoblastes, des corps de Jolly, sont notés.

Dans la série blanche : il existe une nette leucocytose oscillant de 8.000 à 20.000, constituée essentiellement par une polynucléose : neutrophile (75 % à 90 %) éosinophile (2 % à 10 %) et même basophile (1 % à 3 %). Par contre, monocytes et lymphocytes sont considérablement abaissés. On peut trouver des myélocytes.

Les plaquettes sont normales mais beaucoup plus souvent sont augmentées. C'est un symptôme capital à suivre pour l'évolution de la maladie d'après les auteurs anglo-américains.

On trouve encore :

- un temps de coagulation diminué ;
- un taux de prothrombine abaissé ;
- une viscosité et une densité du sang accrues ;
- une hyperuricémie fréquente (normal 2 à 4 mmg o/o) sur laquelle STROEBEL a pu même baser une notion de pronostic.

Quant à la masse sanguine totale, elle est augmentée et souvent dans de notables proportions. Pour les uns ce serait un signe fondamental de la maladie ; pour les autres, au contraire, elle se retrouverait aussi dans les polyglobulies secondaires.

Enfin, le taux du fer sérique serait normal ou abaissé (taux normal 130 ± 70 Y) dans les polyglobulies non traitées (TUBIANA). On verra plus loin l'effet de l'anthérapie sur les taux du fer sérique.

La moelle : elle est hyperplasique.

Surtout pour les globules rouges : le nombre des érythroblastes est au moins égal à celui des éléments leucocytaires. Il s'agit de la lignée normoblastique.

Les mégacaryocytes sont très augmentés.

Quant aux globules blancs, ils ont leur équilibre légèrement modifié au profit des myélocytes de toutes catégories.,

l'hyperplasie myélocytaire pouvant être assez importante. En fait, les résultats diffèrent un peu à ce sujet, les taux restant sensiblement les mêmes chez les sujets polyglobuliques que chez les sujets normaux. LAWRENCE note sur 94 cas des premiers et 20 cas des seconds

- 24 % de myélocytes neutres pour 20 % (taux normal 15 à 25 %)

- 0,8 % de myélocytes eosino pour 1,6 % (taux normal 0,5 à 1 %) ;

- 0,031 myélocytes baso pour 0,04 % mais, par contre, 22,5 % de normoblastes pour 15 % (taux normal 15 à 20 %).

WASSEMANN et LAWRENCE, dans un article récent ont repris la même question du médullogramme chez les polyglobuliques avant et après traitement par le phosphore radio-actif chez 18 polyglobuliques non traités et chez 20 sujets normaux. Ils trouvent aussi, des résultats variables quant au taux des myélocytes neutro, respectivement 20,8 % chez les premiers pour 18,4 % chez les seconds. L'échelle de grandeur chez les malades s'étalant de 9,8 à 32,2 %.

Par contre, ils comptent 15 % de normoblastes chez les sujets sains et 33 % chez les polyglobuliques avec une échelle de valeur allant de 22,4 à 53,2 %.

3- EVOLUTION - COMPLICATIONS

A- L'évolution de la maladie de VAQUEZ est lente, presque chronique. Bien que le début de la maladie soit souvent insidieux (ce qui empêche de savoir avec certitude la date exacte de ce début), on estime que chez un malade non traité, l'évolution de la polyglobulie s'étale entre 1 à 20 ans avec une moyenne de 49,5 mois (STROEBEL).

B- Les complications peuvent se ranger sous plusieurs chefs mais dominent nettement d'une part les complications vasculaires ; d'autre part, les leucoses terminales.

a- Les complications liées directement à la polyglobulie

1- Les thromboses artérielles (au niveau du cerveau surtout et plus rarement des membres) ;

ou veineuses, plus fréquentes et siégeant aux membres inférieurs, à la veine splénique etc...

2- Les hémorragies : très fréquentes. Ce sont :

- soit des épistaxis, gingivorragies ;

- soit des hématomèses ou des hématuries ;

ou, plus rarement, des métrorragies ;

- soit enfin des hémorragies cérébrales et méningées qui ont sont une grosse cause de mort.

VIDEBOECK sur 125 cas, donne les pourcentages suivants :

16 % ont présenté des épistaxis ou des hémoptysies ;

25 % des hémorragies digestives ou des hématuries ;

5 % du purpura

Citons enfin parfois l'insuffisance cardiaque tardive PARKES WEBER explique une grande partie de ces complications vasculaires par la "transfusion lente et continue" de sang que constitue l'hyperglobulie.

b- Si l'érythémie aiguë est rare, par contre les leucoses sont relativement fréquentes :

- soit leucose myéloïde chronique ;
- soit plus rarement leucose aiguë leucémique ou aleucémique.

L'évolution vers l'anémie pernicieuse a été citée (VANOTTI) Les extraits hépatiques faisant réapparaître la polyglobulie.

c- Les complications intercurrentes dont la tuberculose est la plus fréquente.

C- Les causes de la mort ont fait l'objet de nombreux travaux :

Une statistique de STROEBEL, portant sur 32 malades traités par des méthodes thérapeutiques autres que le phosphore radioactif, note :

Plus de 80 % des morts (soit 26 cas) sont apparus dans un délai de 10 ans après le diagnostic de la maladie. Dans ces 10 premières années, la majorité de ces morts (soit 17 cas) a été par accidents vasculaires.

Les 4 cas de leucémie sont apparus, par contre, entre la 10° et la 20° année après le diagnostic de la polyglobulie, ou plus tard encore.

	<u>Nombre de cas</u>	<u>Pourcentage</u>	
Thrombose : coronaire.....	8	25	(
mésentérique...	3	9,4	(
hépatique.....	1	3,1	(
Hémorragie : cérébrale...	3	9,4	(
gastro-intestinale	3	9,4	(
Leucémie myéloïde chronique..	4	12,5	
Tumeurs malignes	4	12,5	
Péritonite	2	6,2	
Divers	4	12,5	

Les malades avaient été traités par la phénylhydrazine, les saignées ou la radiothérapie des os ou de la rate. Il s'agissait de 13 femmes et de 19 hommes dont l'âge s'échelonnait entre 30 et 74 ans.

Nous verrons les résultats que donne STROEBEL au sujet de 22 cas traités par le P_{32} et qui aboutissent à un renversement total des pourcentages.

ERF, de son côté, note que 10 % de tous les cas de maladie de Vaquez se terminent par une leucose. C'est à cause de cela, ainsi que du taux élevé de l'acide urique dans le sang que certains auteurs ont voulu voir dans la maladie de Vaquez une forme particulière de leucémie myéloïde chronique. Ceci, toujours d'après ERF, expliquerait peut être le fait

que le P_{32} inhibe mieux la mitose des normoblastes de la moelle des polyglobuliques que celle des polyglobulies secondaires qu'elles, ne se terminent jamais par une leucémie.

Les normoblastes de la maladie de Vaquez ne seraient donc pas identiques aux normoblastes normaux ni à ceux développés par l'anoxémie.

4- LES TRAITEMENTS DE LA MALADIE DE VAQUEZ

Ils sont classés en 4 groupes :

a- Traitements étio-pathogéniques : citons :

- La radiothérapie infundibulo-tubérienne ;
- Les traitements destinés à diminuer la sécrétion gastrique :
 - radiothérapie pyloro-duodénale ;
 - médication alcaline (bicarbonate per os) ;
 - régime pauvre en albumine (HERZOG 1936) ;
 - gastrectomie.
- La splénectomie :
 - ou la radiothérapie splénique ;
 - ou encore mais paradoxalement, les extraits de rate en injection (BLUMENTHAL - ABRAMI)
ou l'hépatothérapie (ABRAMI).

Enfin, en 1941, LOEPER insiste sur l'oxycarbonémie qu'il croit d'origine endogène par combustion incomplète des hydrates de carbone, d'où le traitement préconisé : oxygénothérapie plus insuline, plus réduction apport des hydrates de carbone.

Tout ce premier groupe de thérapeutiques variées est tombé

dans l'oubli et n'a d'intérêt que du point de vue historique ou pathogénique.

b- Traitements agissant sur la polyglobulie ce sont les médications hémolytiques dans lesquelles on trouve :

- La liqueur de Fowler employée par FORKNER mais totalement abandonnée car l'effet obtenu ne l'était qu'avec des doses toxiques ;

- La phénylhydrazine : employée après les essais d'EPPINGER et KLOSS (1918) est un traitement actif mais dont les désavantages sont nombreux :

- dosage difficile ;
- aucune action sur le taux des plaquettes ou des globules blancs ;
- stimulation secondaire de la moelle ;
- complications hématologiques graves (anémie) parfois mortelles.

- L'ankylostome, méthode originale, préconisée par DUVOIR et BRUMPT. Efficace donnant des résultats comparables à ceux de la phénylhydrazine.

c- Traitements symptomatiques

Ils devront toujours être prescrits et seront de bons adjuvants au traitement par le P₃₂.

Ce sont les saignées, elles seront réservées au traitement d'urgence de la maladie en attendant que les autres médications à action plus lente soient efficaces à leur tour.

Par contre, on peut reprocher aux saignées en tant que traitement unique et continu de la maladie, le fait qu'elles donnent une hypoprotéïnémie, une carence en fer, une stimulation secondaire de la moelle, qu'elles sont désagréables pour le malade, qu'elles n'agissent pas sur le taux des globules blancs et des plaquettes (BRUCE WISEMAN).

L'antipyrine, considérée à juste titre depuis VAQUEZ comme la médication de choix des douleurs des polyglobuliques.

d- Les traitements agissant directement sur la moelle des os :

- Le benzol a été rapidement abandonné ;
- Les amines chlorées par voie intra-veineuse ont été employées avec des succès divers (JACOBSON); elles donnent des effets secondaires déplaisants (vomissements, nausées, etc..) nécessitent l'hospitalisation. Action sur plaquettes et globules blancs incertaine.

Ont été essayés encore :

- le thorium X (WEIL) ;
- la destruction de la moelle épiphysaire du fémur
par trépanation ou l'injection d'un produit sclé-
rosant type salicylate de soude.

Plus intéressantes sont les méthodes radiothérapiques :

- soit radiothérapie localisée et successive des épiphyses
des os longs (LUDIN de Bâle 1916) ;
- soit surtout la téléradiothérapie essayée dès 1927 par

TESCHENDORF dans les leucémies devenues réfractaires ;
par SGALITZER de Vienne (1932-1935) et préconisée, en
France, par G. MARCHAL avec de bons résultats sur les poly-
globulies.

L'avantage de la téléradiothérapie est qu'elle permet
d'irradier tout le tissu hématopoiétique du sujet. Elle demande
par contre, un appareillage assez important. C'est un traite-
ment couteux pour le malade, difficile à doser, fatigant et
aboutissant vite au mal des rayons et parfois à des désordres
sanguins graves. Enfin, elle aboutit à la radio-résistance et
à l'impossibilité de reprendre les rechutes.

C'est dans ce dernier groupe de thérapeutiques que se
place le P₃₂.

Ce dernier est actuellement le traitement de choix de la
maladie de Vaquez. Il n'a aucun des inconvénients signalés en
cours de route au sujet des divers traitements employés avant
lui. Comme la téléradiothérapie, il agit sur tous les tissus
hématopoiétiques ; mais, non seulement, il ne possède aucun des
défauts de cette méthode, mais encore il ajoute à son actif
une irradiation qui est beaucoup plus régulière avec le temps
et qui est essentiellement sélective. C'est l'étude détaillée
de ce mode de traitement que nous allons envisager maintenant.

II- LE PHOSPHORE RADIO-ACTIF

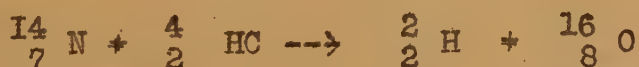
A- ETUDE PHYSIQUE

1- La radioactivité artificielle

Jusqu'en 1919, on ne connaissait que la radioactivité naturelle des familles de l'Uranium, de l'Actinium et du Thorium et celle des éléments Potassium et Rubidium.

En 1919, RUTHERFORD réussit la première transmutation.

Il fait irradier de l'azote par les rayonnements α du radium C et il obtient un élément totalement différent : l'oxygène



Cette expérience fondamentale fut répétée par RUTHERFORD et CHADWICK avec des éléments légers (fluor, bore, phosphore, sodium, aluminium) et les résultats obtenus furent comparables.

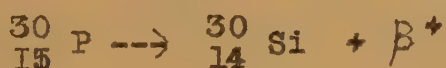
BOTHE et HECKER reprirent ces expériences de transmutations en irradiant, avec des rayons α , le lithium, le bore, le glucinium ou l'aluminium et c'est vers la fin de 1933 que Irène CURIE et Frédéric JOLIOT observent que certains éléments légers tels que le Bore, le Magnésium, l'Aluminium bombardés par des corpuscules α (expulsés par le polonium, corps radio actif naturel) présentaient un flux d'électrons positifs qui

persistait même après qu'ait cessé l'action des corpuscules α . Ils venaient de découvrir la radioactivité artificielle. Ces résultats furent confirmés par ELLIS LEITNER FRISCH qui travaillèrent sur le lithium, le phosphore, l'azote.

Pour l'aluminium, F. JOLIOT ayant réussi à séparer chimiquement la substance radioactive formée, à la suite du bombardement α , on reconnut facilement la réaction suivante :



Il se forme donc un phosphore radioactif par capture d'un corpuscule α et ce phosphore se désintègre (comme tous les corps radioactifs) graduellement en émettant un β^+ pour laisser comme résidu un corps stable : le silicium suivant la réaction



Nous trouvons ici la règle générale suivante, à savoir : les noyaux radio-actifs qui se forment avec une variation négative de la différence (N'-P) entre neutrons et protons, présentent une radioactivité β^+ . Dans cette réaction (α , n) la variation de (N-P) est en effet égale à -1. Disons tout de suite, que ce n'est pas ce Phosphore P_{30} que nous emploierons en thérapeutique, mais un autre isotope radioactif du phosphore le P_{32} qui lui donne une émission β^- .

Après ces premières découvertes, les expériences se multiplièrent : on reconnut que la radioactivité artificielle pou-

être obtenue aussi bien par le bombardement de noyaux stables par les α que par les protons, les deutons ou les neutrons. Enfin, un même élément, bombardé par des corpuscules incidents différents (ou même par le même corpuscule) peut donner des corps radioactifs fort dissemblables.

Actuellement, on a réussi à préparer les isotopes radioactifs de presque tous les corps simples connus.

2- Le phosphore radio-actif

Le phosphore radio-actif P_{32} fut le premier radio-élément artificiel utilisé en thérapeutique. Il fut découvert par E.O. LAWRENCE. C'est J.H. LAWRENCE qui pensa à l'employer dans les leucémies et dans la maladie de Vaquez dès 1939.

a- Préparation : il existe plusieurs modes de préparation du phosphore 32 :

- soit par une réaction (n, α) à partir du chlore :



- soit par une réaction (α P) à partir du silicium :



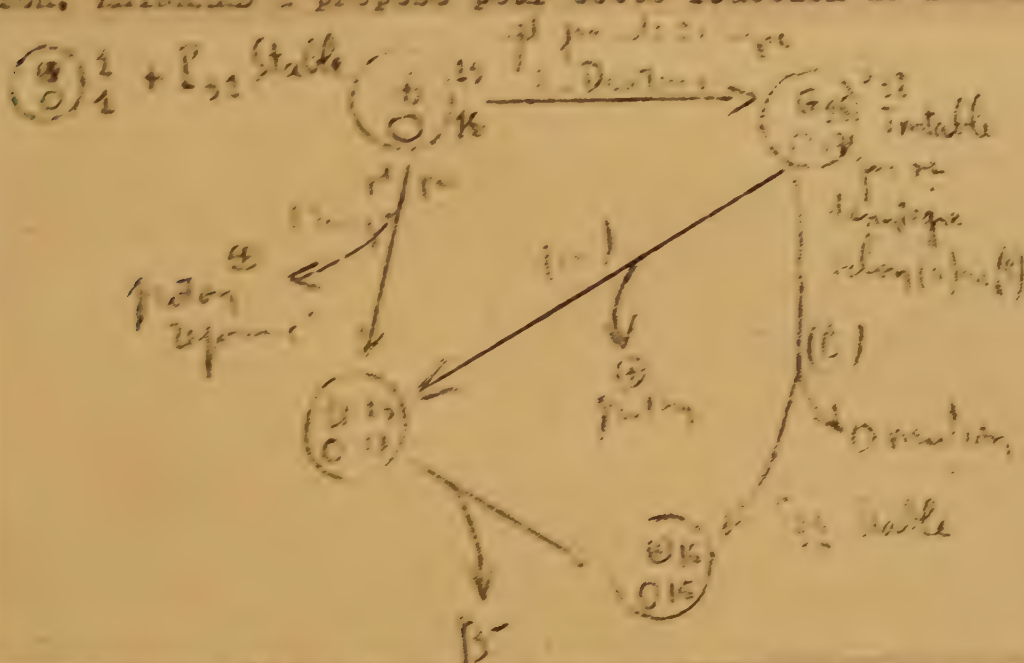
- soit par une réaction (n, p,) à partir du soufre :



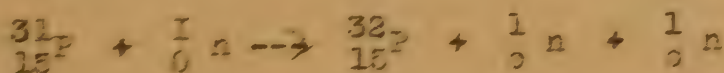
- Enfin par une réaction (d,p) à partir du phosphore rouge :



les deutons employés étant accélérés à 12 MeV dans un cyclotron, REINHARD a proposé pour cette réaction le schéma suivant



Remarquons qu'à partir de ce même phosphore rouge, on peut obtenir un autre isotope radio-actif du phosphore, le phosphore 30., dont nous avons déjà parlé et qui émet des β^- , ce qui est conforme à la règle car, dans cette réaction (n, 2n) le phosphore se forme avec une variation négative (-1) de la différence (N-P)



De même, le Phosphore P_{32} d'après les quatre réactions écrites ci-dessus, doit avoir une radioactivité β^- puisque son noyau radioactif se forme avec une variation positive de la différence entre (N - P) égale à +1 dans les réactions (n, α) (α , p) et (d, p) et égale à +2 dans la réaction (n, p). C'est bien ce que montre l'expérience.

b- Etude physique - Le P_{32} a une période de 14,1 jours il émet des rayons β d'une énergie maxima de 1,7 M.e.v. et d'une énergie moyenne de 0,69 mev puisque cette dernière est les $2/5$ de l'énergie maxima.

Le parcours maxima de ces rayons β dans les tissus est d'environ 7mm et la demi épaisseur de tissu, c'est à dire l'épaisseur de tissu réduisant de moitié l'intensité initiale est de 2mm.

Il n'y a pas d'émission γ associée, d'où l'impossibilité chez l'homme, de suivre par des compteurs externes la destinée du phosphore administré, sauf cas spéciaux, telles les études de GEFLEN, LOEWRINGER, WOLF, ces auteurs ont pu avec des compteurs de Geiger Müller munis d'une très fine fenêtre de mica, mesurer l'activité β après ingestion de P_{32} par le sujet au niveau de tumeurs superficielles malignes (néo du sein ulcéré, mycosis fongoïde, melanome) ou de métastases ganglionnaires ou, enfin, au niveau du cancer du col utérin.

Le P_{32} n'émettant que des rayons β , on peut calculer facilement l'énergie E émise par heure par une mc de ce radio élément :

$E = 1,33 \times 10^{12} \times 0,69 \times 10^6$ e.v. puisque 1 mc correspond à $2,22 \times 10^{12}$ destructions par minute, soit $1,33 \times 10^{12}$ destruction par heure.

Si cette énergie E est absorbée par un gr de tissu, on pourra l'exprimer non plus en e.v. mais en r.e.p. (Roentgen equiva-

lent physical) sachant que 1 rep correspond à l'absorption d'une énergie de 83 erg/gr tissu c'est à dire $5,18 \times 10^{13}$ e.v.
d'où $E = \frac{1,33 \times 10^6 \times 0,69 \times 10^6}{5,18 \times 10^{13}} = 1.750 \text{ rep/heure}$

De même, on peut calculer facilement ce que donne la destruction totale de cette mc de P32 dans les mêmes conditions, c'est à dire toute l'énergie étant absorbée par 1 gr de tissu : il suffit de multiplier le nombre de rep/heure précédemment trouvé par la vie moyenne du radio-élément en heures soit :

$$1750 \times 14,1 \times 1,443 \times 24 = 850.000 \text{ rep}$$

Si cette mc était répartie de façon homogène dans un organisme de 70 kgs, sa destruction totale donnerait par gr de tissu :

$$\frac{850.000}{70.000} = 12 \text{ rep/gr}$$

Par la même marche on arrive ainsi à vérifier les équivalences citées par différents auteurs dans leurs articles

1 mc P₃₂ chez adulte de 70 Kgs pendant 24 heures correspond à 0,62 sur tout le corps et sa destruction totale, nous l'avons vu, à 12 rep ;

1 ~~mc~~ P₃₂ donne par gr/tissu en 24 h. --> 42 rep/

1 ~~mc~~2P₃₂ totalement désintégré, donne par Kg de tissu

1 rep.

Notons enfin, que sans décomposer les calculs comme nous l'avons fait, on arrive directement aux mêmes résultats, en appliquant la formule de Marinelli :

$$\text{Dose en rep} = 88 \times \text{Energie moyenne en Mev} \times \text{période en jours} \times \text{concentration initiale en } \mu\text{c/gr}$$

Tous ces calculs n'ont tenu compte que des facteurs physiques. Or, pour obtenir un chiffre exact, il faudrait également tenir compte des facteurs physiologiques à savoir : degré de concentration dans certains organes ; vitesse d'élimination (pertes par excrétion) et pertes par non absorption. Ils n'ont donc qu'un intérêt purement indicatif, pour donner un ordre de grandeur.

B- SA DESTINÉE DANS L'ORGANISME

On appelle isotopes (mot employé pour la première fois par SODDY) des corps ayant même numéro atomique, c'est à dire possédant des charges nucléaires égales. Ils occuperont donc la même case dans la classification de MENDELEEF et auront les mêmes propriétés chimiques. D'où l'intérêt capital des isotopes radio-actifs comme simples traceurs en biologie, en chimie, etc... ou comme procédé thérapeutique comme le relate ce travail : en effet, le radiophosphore P_{32} ne diffère en rien du phosphore naturel au point de vue de ses propriétés chimiques et, partant, de ses propriétés physiologiques : ils auront notamment l'un et l'autre un métabolisme identique dans l'organisme humain : le P_{32} suivra la destinée du phosphore ordinaire ; la seule différence résidera dans le fait de l'émission de rayonnement β du P_{32} , c'est cette dernière qui sera mise en profit dans le traitement de la polyglobulie.

1- Fixation - De nombreuses données ont été publiées à partir de travaux effectués tant sur l'animal que sur l'homme. Le schéma général est toujours le même : on retrouve le P_{32} après son administration, d'abord dans les phospholipides du sang et du foie qui est le lieu de leur synthèse, puis dans les nucléoprotéines, c'est à dire essentiellement dans les noyaux cellulaires, enfin dans le tissu osseux sous forme de phosphate inorganique.

a- Fixation dans l'organisme sain chez l'animal

Le Phosphore se localise surtout dans les os et, à un moindre degré, dans les tissus à croissance rapide à cause de sa concentration dans les nucléoprotéines. La déposition dans l'os est rapide, presque immédiate. Au début, la concentration du P_{32} est plus grande dans l'épiphyse que dans la diaphyse mais, par suite, elle tend à s'égaliser dans toutes les régions de l'os.

Les autres tissus fixent aussi le P_{32} : HEVERSEY montre que 4 h. après l'injection sous-cutanée de P_{32} à des rats, 25,5 % du phosphore est dans le squelette, mais 18 % dans les muscles, 17 % dans le foie et 2,5 % dans les reins. Le foie étant l'organe où l'activité spécifique par gr de tissu est la plus élevée. Dix jours plus tard, 43 % est dans le squelette et 25 % dans les muscles. Et 50 j. plus tard 70 % dans le squelette, 12 % dans les muscles. Le squelette ne perd donc pas le phosphore fixé, au contraire des autres organes, foie

surtout, à cause de la grande perméabilité de ses cellules. Au total, au bout d'un mois, les os ont reçu une dose de radiation au moins double de celle qu'a reçu une région quelconque du corps ; après les os, les organes les plus irradiés ont été, dans l'ordre : la rate, le foie puis les reins.

b- Fixation dans les cellules. Elle dépend de 3 facteurs :

1- De la quantité de Phosphore qui se trouve à l'état normal dans le tissu considéré : ainsi l'os, qui contient beaucoup de phosphore inorganique, fixe largement le P_{32} comme nous venons de le voir. Mais le cerveau, malgré sa richesse en phosphore, fixe très peu de P_{32} , c'est qu'intervient un deuxième facteur :

2- La vitesse avec laquelle le Phosphore se renouvelle dans le tissu : à concentration sanguine constante, en effet, un tissu fixera d'autant plus de P_{32} qu'il en contient plus à l'état normal, et d'autant plus vite que celui-ci se renouvellera plus vite : ainsi, foie et cerveau, ont à peu près le même taux global de phosphore mais le foie fixe beaucoup plus de P_{32} que le cerveau qui, lui, a un métabolisme lent. Si la concentration sanguine vient à décroître, les différences de radioactivité des tissus seront encore exagérées par les différences de leur vitesse de renouvellement.

3- Le potentiel de croissance des cellules du tissu est le 3^e facteur. C'est lui qui est à la base de l'application

thérapeutique du P_{32} . C'est ainsi que les cellules cancéreuses d'une part fixent une grosse quantité de P car elles possèdent un gros noyau contenant beaucoup de P à renouvellement assez rapide mais, d'autre part, étant des cellules en croissance leur chromatine augmente et, pour former leurs acides nucléiques elles fixent beaucoup plus de P que les cellules normales de même type. C'est ainsi qu'un cancer du foie fixe 5 fois plus de P_{32} dans son acide desoxyribonucléique qu'un foie sain et 2 fois seulement qu'un foie en régénération (BRUES TRACY COHN) : les métastases osseuses fixent plus de phosphore que l'os normal (FORSEBERG-JACOBSON). Dans le cancer du sein, il y a fixation de P_{32} 2 à 7 fois plus importante que dans le sein normal et 3 à 4 fois plus dans les ganglions envahis que dans les ganglions normaux.

Le Phosphore, apporté par le sang est donc utilisé en grande partie pour la synthèse des nucléoprotéines. MARSHALL à ce sujet, a étudié la fixation relative du P entre le noyau et le cytoplasme cellulaire des cellules normales et des cellules malignes, ces dernières accumulent beaucoup plus de Phosphore que les cellules normales et, en outre, la proportion relative du phosphore dans le noyau, comparée à celle du cytoplasme est beaucoup plus grande dans les cellules malignes que dans les cellules normales.

c- Fixation du P_{32} dans les cellules sanguines

TUTTIE a montré qu'après l'administration de P_{32} dans les

Les cellules leucémiques fixent 10 fois plus que les globules blancs normaux.

Quant à la fixation du P_{32} dans les cellules sanguines des polyglobuliques, elle s'est révélée identique aux constatations relatées ci-dessus.

d- Fixation chez l'homme. Des résultats analogues aux faits expérimentaux ont pu être constatés. L'activité la plus haute par gr. de tissu a également été trouvée dans le foie puis la rate, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, le rein, le squelette. BRUES estime que la dose de radiation absorbée par la moelle osseuse est 2 à 3 fois supérieure à celle reçue par les autres points du corps et que chez un homme de 60 Kg elle varie entre 15 et 75 rep pour des doses de P_{32} de 1 à 5 mc.

Très intéressants sont les résultats trouvés chez des sujets leucémiques par REINHARD qui, dans un important travail, donne les détails suivants : chez les malades qui avaient reçu du P_{32} peu de temps avant leur mort, les plus grandes concentrations de P_{32} furent trouvées dans la moelle des os, les ganglions, la rate, le foie ; Chez ceux qui avaient reçu leur dose plusieurs jours avant leur mort, les concentrations les plus grandes étaient dans l'os. Donc l'isotope est d'abord utilisé par les tissus à métabolisme rapide ou infiltrés par les cellules par les leucémiques, puis par l'os, ce qui rejoint les données de l'expérimentation (cf les 2 premiers cas de leucémie

myéloïde du tableau ci-après).

Puis, passant en revue différents cas de sujets atteints d'affections diverses, REINHARD conclut :

- Dans les leucémies myéloïdes chroniques le P_{32} se fixe surtout sur la moelle osseuse ;

- Dans les leucémies lymphoïdes chroniques, le P_{32} se fixe surtout sur la rate, le foie et les ganglions beaucoup plus que sur la moelle osseuse.

- Dans les leucémies aiguës et les leuco-sarcomes, en général, le foie et la rate concentrent beaucoup plus que la moelle osseuse mais, toujours, la concentration des ganglions est inférieure à celle du foie, de la rate, de l'os et du rein comme l'a montré aussi PLATT dans une série de travaux analogues et qui aboutissent aux mêmes conclusions que REINHARD. Ce dernier fait remarquer enfin que, la distribution du P_{32} , est légèrement moins favorable dans ces différents tissus leucémiques que dans ceux des souris leucémiques de LAWRENCE. Mais ici, les malades ont été traités pendant une longue période par le P_{32} alors que LAWRENCE examinait les souris 20-40-60-80 heures après l'administration du P_{32} . Et cette longue période d'observation favorise l'accumulation dans les tissus dont le taux d'élimination est plus lent.

REINHARD

Dose	Temps	Concentration en mg/gr tissu humide	Autres organes
totob	Durée en j.		
en mc	du Tt depuis l'éclosion		
en mc	en idern. l'éclosion		
semelipriso	semelipriso		
neside	neside		

Leucé-44.957	52	1	0.294	0.161	0.218	0.232	0.152	0.098	6
mic									
myél.	19,518	31	33	0.00527	0.00393	0.00463	0.00355	0.00275	0.00237

Leuc.	44,236	58	7	0.144	0.067	0.132	0.128	0.080	0.032	5
myél.										

Leuc.	9.364	7	1	0.0984	0.173	0.152	0.0886	0.0447	0.135	0.084
Lymph.										

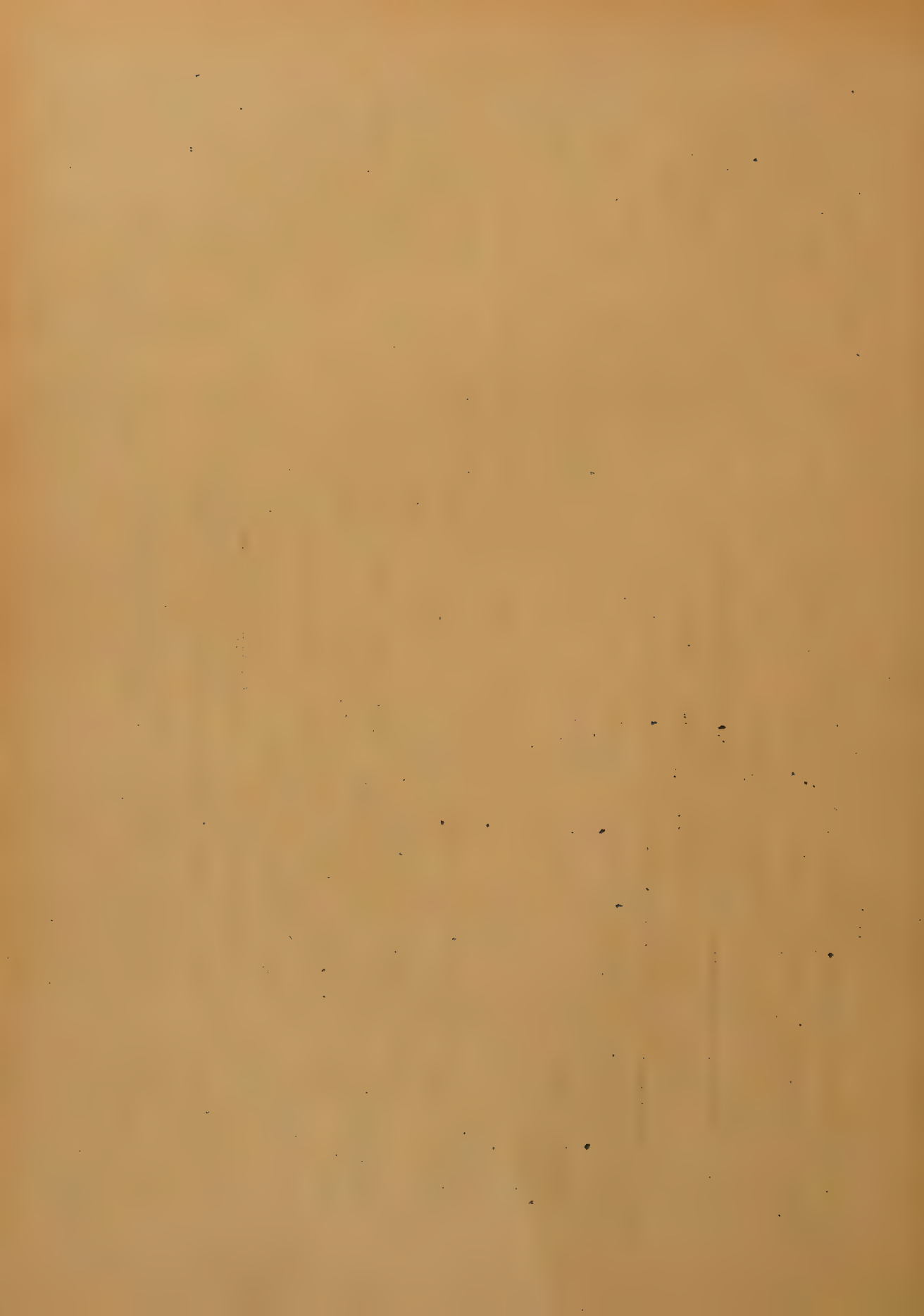
Leuco-35.800	29	8	0.0397	X	0.0486	0.0504	0.0408	0.0249
Sarcome	4	2	0.310	X	0.375	0.350	0.280	0.0056
IO.088								0.0180

PLANT	3	1	2	4	0 (85)
os lo len-					
3					
gangl.					

Leuc.	45.32	1	3	demanded more	X	0.088	0.081	0.061	0.020	0.063
myel.										
	13.956	11	26	0.0195	0.0067	0.0274	0.0170	0.0139	0.0178	0.0243
				1		2	5	6	4	3

Leuc.	84.46	5	5	0.034	5	0.049	0.101	0.071	0.059	0.043	X
Lymph.							1	2	3	4	

1 est la plus grande activité relative



2- Excrétion - La rétention du phosphore par l'organisme dépend de la forme chimique sous laquelle il est administré et de la voie par laquelle il est introduit. Dans le cas d'ingestion, le déficit d'absorption par rapport à l'injection intra-veineuse est de 25 % d'où l'équivalence adoptée par tous les auteurs : 0,75 mc I.V. correspond à 1 mc per os ; 12 % du phosphore ingéré sont excrétés par les urines dans les 24 premières heures et 15 à 50 % dans les 5 premiers jours (FRIEDEL). Si, pour une raison quelconque, il existe des troubles intestinaux, l'absorption du P_{32} ingéré est tout naturellement beaucoup plus basse. Aussi, si l'on administre le Radio phosphore par la bouche, il est préférable pour favoriser l'absorption de demander au malade de rester à jeun pendant 12 heures avant et de ne pas manger pendant 3 ou 4 h après.

REINHARD, lors de l'injection I.V. du P_{32} trouve en 4 à 6 j. dans l'urine de sujets normaux, 25 à 50 % de la dose initiale injectée alors que le taux d'excrétion pendant la même période chez des sujets leucémiques ou polyglobuliques n'est plus que de 5 à 25 %. Après la première semaine, le taux d'excrétion tombe à 1 % et ceci aussi bien chez les sujets sains que chez les sujets malades.

ERE et LAWRENCE suggèrent que le taux plus grand de rétention après administration I.V. du P_{32} chez les leucémiques et les polyglobuliques est dû à ce que le P_{32} est fixé beaucoup plus vite que la normale à cause de la présence de tissus

et de cellules pathologiques à croissance et métabolisme rapide.

TUTTLE enfin, a remarqué que la concentration du P_{32} dans les globules blancs et les globules rouges est plus grande après injections I.V. qu'après administration par la voie orale.

Au point de vue chimique, le P_{32} a été utilisé sous 3 formes : l'acide phosphorique, le phosphore double de magnésium et d'ammonium (qui est un produit intermédiaire de la préparation du phosphate disodique), enfin le phosphate disodique lui-même qui semble la forme pour laquelle la fixation est la meilleure ; mais il faut bien se garder d'employer de trop grandes quantités d'entraîneur, sinon la rétention du P_{32} est très diminuée. Il y aura donc intérêt à utiliser des solutions buvables ou injectables ayant la plus grande radioactivité possible pour le plus faible volume.

Pratiquement, on considère qu'après administration par voie buccale il y a fixation de 0,38 de la quantité ingérée et qu'après injection I.V. il y a fixation de 0,52. C'est ainsi qu'une dose de 5 mc administrée per os chez un homme de 60 kg correspond, d'après la formule de Marinelli, à une dose totale de :

$$E : 88 \text{ em. uo. } T = 88 \times 0,69 \times 14,1 \times \frac{5 \times 10^3 \times 0,38}{60 \times 10^3} \approx 28 \text{ rep}$$

chiffre d'ailleurs tout à fait approximatif puisque la distri-

tribution du P_{32} n'est pas uniforme, que sa période vraie, biologique, est du fait de l'élimination physiologique, bien inférieure à la période physique. De plus, si l'on tient compte des grosses variations de radio-sensibilité de tissus homologues, il faut admettre que les calculs sont trop imprécis pour justifier une détermination préliminaire rigoureuse de la dose à administrer.

En fait, on réglera la conduite thérapeutique sur les faits cliniques et l'évolution de l'affection.

3- Action biologique - Toxicité.

PLATT a consacré toute une étude à l'action du P_{32} sur les divers tissus. Il a étudié systématiquement tous les organes les uns après les autres, après leur irradiation par les rayons β du P_{32} et a relaté un grand nombre d'altérations dont les principales seraient :

a- Au niveau de la moelle osseuse, une profonde sclérose d'où les complications hématologiques variables chez les sujets traités.

Les modifications dans le sang périphérique apparaissent dans cet ordre : d'abord chute des leucocytes, puis des thrombocytes puis des globules rouges.

Les altérations prédominent sur les mégacaryocytes qui sont dégénérés ou absents sur la plupart des coupes étudiées.

Enfin cette sclérose contribuerait à maintenir chez les polyglobuliques l'anoxémie de la moelle qui, on l'a vu, serait pour certains auteurs une hypothèse pathogénique de la maladie

b- La continuelle exposition des reins très vascularisés aux radiations β du P_{32} qui s'élimine, serait responsable de l'épaississement de la capsule de Bowmann et des altérations associées des tubes. Le rein serait l'organe le plus sensible aux radiations. PLATT ajoute que, malgré les bonnes et longues rémissions cliniques et hématologiques obtenues par le traitement au P_{32} des leucémies et des polyglobulies, un tel traitement répété pourrait amener à de sévères et irréversibles accidents vasculaires rénaux (notamment à de l'hypertension). REINHARD, dans 11 cas de polycythémie traités par le P_{32} sur 30, signale une pression maximum de 15 et plus et 8 de ceux-ci avaient une pression minimum de 10 et plus.

c- Enfin, il faut prendre aussi en grande considération les modifications que l'irradiation du P_{32} apporte au niveau des ovaires et des testicules. Il y aurait possibilité d'une diminution de l'ovogénèse et de la spermatogénèse chez les jeunes traités par le P_{32} .

Et PLATT conclut que les rayons β du P_{32} produisent des modifications caractéristiques dans la plupart des tissus du corps, altérations variables en intensité, mais analogues à celles produites par les autres types de radiations.

Sont caractéristiques les degrés variables de mortalité cellulaire, les mitoses anormales, l'irrégularité du noyau, la fibrose et l'hyalinisation du collagène, les altérations vasculaires caractérisées par le rétrécissement et l'hyalinisation des petits vaisseaux.

Signalons enfin que la dose léthale pour l'homme serait 100 mc. Et si l'on se reporte aux travaux de CLOSON montrant que les sujets malades éliminent dans les urines une fraction de P_{32} beaucoup plus faible que les individus normaux, on voit qu'il n'y a pas intérêt à dépasser 60 μ c/Kg.

III- LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE VAQUEZ PAR LE P_{32}

A- ANALYSE DES TRAVAUX ANTERIEURS

C'est LAWRENCE qui essaya le premier le Radiophosphore P_{32} dans le traitement de la polyglobulie vraie et des leucémies: en 1940, il publiait un mémoire relatant les résultats obtenus dans deux cas de polyoythémie. A sa suite, de nombreux auteurs essayèrent à leur tour cette thérapeutique nouvelle et, depuis douze ans, d'importantes publications portant sur les résultats obtenus avec le P_{32} dans la maladie de Vaquez ont vu le jour.

Citons, à l'étranger, par ordre chronologique :

En 1942, les travaux de FITZ-HUGH et HODES portant sur 8 cas de polyglobulie et ceux de LOW-BEER, LAWRENCE, STONE portant sur 14 cas ;

En 1943, ERF et JONES publient 11 cas ;

En 1945, WARREN étudie 3 cas et HALL, WATKINS, HAGRAVES et GIFFIN, 12 cas ;

En 1946, paraît l'important travail de REINHARD, MOORE C. BIERBAUM et MOORE S. portant sur 30 cas, et celui d'ERF réunissant 27 cas.

En 1947, HALL publie 54 cas et DOAN, WISEMAN : 20 cas.

En 1949, LAWRENCE apporte les résultats obtenus sur 172 cas de polyglobulies dont 12 cas de polyglobulies secondaires et SIMON et HENRY ceux obtenus sur 4 cas.

En 1951, on trouve les statistiques de ODENTHAL (19 cas) de STROEBEL (148 cas) et de BRUCE et WISEMAN (108 cas). Enfin en 1952, GOLDECK rapporte son expérience sur 17 cas.

En France, BLUM, dans sa thèse parue en 1949 relate les résultats obtenus dans le service du Pr CHEVALLIER sur 5 cas de maladie de Vaquez traités par le P_{32} . FAURE, la même année publie 4 cas de polyglobulies traités dans le Service du Docteur MALLET.

En 1951, CROIZAT de Lyon publie 3 cas ;

En 1952, on trouve plusieurs communications importantes : celle de FLUVERT, MALLARME, RAPIN à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris ;

celle de TUBIANA, quelque temps après, à cette même Société ;

celle de MARCHAL à la Société de Thérapeutique et Pharmacie.

Cette même année, LAMARQUE et THIBAUD de Montpellier publient 3 cas dans le Journal d'ElectroRadiologie.

Enfin en 1953, paraît un article de M. TUBIANA rapportant les résultats obtenus dans 45 cas de polyglobulie.

L'analyse de tous ces travaux a permis de mettre en valeur de nombreux points de détail sur lesquels insistaient

tout particulièrement les auteurs et de dégager un schéma général de traitement de la maladie de Vaquez par le Radio-phosphore.

1- Les résultats obtenus

a- Action sur la formule sanguine

1- Série rouge : la vie moyenne des globules rouges étant de 120 jours chez le sujet normal comme chez les polyglobuliques, il faut attendre assez longtemps avant de constater les premiers effets. GOLDECK estime que la chute du taux des globules rouges (avec celle parallèle de l'hématocrite) débute entre 2 et 3 mois.

Jamais le taux des globules rouges n'est descendu au-dessous de 3 millions quand le malade a été traité comme il faut. Quand il y avait avant traitement présence de globules rouges nucléés, le chiffre est toujours revenu à la normale après traitement.

2- Plaquettes : leur chute après traitement par le Radio-phosphore est plus précoce que celle des globules rouges : elle débute de la 6^e à la 8^e semaine. REINHARD, sur ces 30 cas de polyglobulie, trouve comme taux moyen des plaquettes avant traitement, 1.760.000, et après P_{32} : 367.000 avec un chiffre minimum de 50.000 dans un cas. Pour BRUCE et WISEMAN la thrombocytopénie serait présente dans 86 % des cas après traitement, mais sans qu'il y ait d'hémorragie spontanée

ou de purpura concomitant.

3- Série blanche : l'action sur les globules blancs est la plus précoce et se fait sentir dès la 4^{me} ou 6^{me} semaine. Ce taux moyen passe de 13.250 avant traitement à 4.400 après traitement avec un chiffre minimum de 950 dans un cas (REINHARD). Pour BRUCE, un taux inférieur à 4000 après P_{32} est retrouvé dans 10,8 % des cas, sans que cela ait eu par ailleurs un effet nocif sur le malade.

LAWRENCE signale que, parmi les sujets qui présentaient dans le sang des cellules blanches immatures, 69 o/o avaient pourtant reçu un traitement (Phénylhydrazine, Radiothérapie) avant le P_{32} . Après le traitement par le Radiophosphore 27 % seulement de ces malades ont gardé encore, dans leur formule sanguine, des globules blancs jeunes.

b- WASSERMAN et LAWRENCE ont étudié systématiquement la moelle des polyglobuliques après traitement par P_{32} . Déjà leur étude sur les médullogrammes avant P_{32} avait montré des résultats très variables, d'où l'impossibilité de tirer une conclusion valable.

Dans 13 cas, qui avaient eu une bonne réponse clinique et hématologique au traitement radioactif avec réduction importante du taux de l'hémoglobine et des globules rouges dans le sang périphérique, ces auteurs trouvèrent un taux moyen de 17,4 % de myélocytes (avec une échelle de grandeur

s'étalant entre 7 et 26,2 %) et encore 30,3 % de normoblastes (échelle s'étalant de 0 % à 59,6 %).

Dans 6 cas qui n'avaient pas eu de réponse satisfaisante avec le P_{32} , le taux des normoblastes était en moyenne de 35,3 % (18,2 à 53,2 %) et le taux des myélocytes 15,8 % (9,8 à 21,8 %). On peut donc conclure qu'une réponse clinique et hématologique satisfaisante dans la maladie de Vaquez traitée par P_{32} n'est pas accompagnée de changements significatifs parallèles du pourcentage des diverses cellules de la moelle osseuse.

Les auteurs étudièrent aussi la moelle à différents intervalles après la première dose de P_{32} , que le malade soit ou non en rémission, sans trouver de modifications bien nettes. De même enfin, des ponctions répétées chez un même sujet soumis au traitement radio-actif donnèrent des chiffres très dissemblables d'un examen à l'autre, sans aucune possibilité par conséquent d'interprétation valable. Le seul intérêt de la ponction sternale est dans le cas de la transformation de la polyglobulie, la leucémie myéloïde chronique, malgré le P_{32} : chez un malade, les auteurs ont pu suivre l'accroissement progressif du nombre des promyélocytes (1 à 2 %) et des myéloblastes (0,6 à 5 %) accompagnant la chute du nombre des normoblastes (28 % à 12,8 %).

c- Signes cliniques

1- Nous reproduisons ici un tableau sur lequel sont groupés les résultats obtenus par 3 groupes d'auteurs : BRUCE et WISEMAN (a) HALL (b) et REINHARD (c).

	Nombre total des cas			% Totalelement guéris			% Amélioration Partielle			% Echeo		
	(a)	(b)	(c)	(a)	(b)	(c)	(a)	(b)	(c)	(a)	(b)	(c)
Asthénie	51	34	20	96,1	71	65	13,9	26	30	0	3 x	8
Céphalée	34	27	22	85,4	81	36	11,7	19	64	2,9	0	0
Vertiges	43	29	15	88,4	90	53	9,3	10	47	2,3	0	0
Douleurs extrêm.	3	13	14	77	69	57	23	23	36	0	8 _{xx}	7
Prurit	24	6	15	62,6	33	53	20,8	33	40	16,6	33	7
Erythrose	67		25	94,1		96	5,9		4	0		0
Cyanose			15			93			7			0
Injection conjonct.	41	4	9	97,6	100	100	2,4	0	0	0	0	0
Pares-thésies		11			73			27			0	
Purpura Pétéchies	5		2	100		100	10		0	0		0
Spléno-mégalie	66		28	89,5		68	9		32	1,5		0
Hépatomégalie	16		8	93,8		62,5	6,2		37,5	0		0

x 1 cas avec thyrotoxicose surajoutée ;
xx 1 cas avec endartérite oblitérante ;

On voit que parmi les symptômes subjectifs c'est le prurit qui est le plus résistant et que, parmi les signes objectifs de la maladie, c'est la splénomégalie qui régresse le moins bien, ce que BRUCE tente d'expliquer par une sclérose de l'organe ou à cause de lésions d'infarctissement.

2- Au sujet de la tension artérielle souvent élevée chez les polyglobuliques (ce que TRUETA explique par le ralentissement du courant sanguin au niveau du rein, d'où hypoxie rénale consécutive). LAWRENCE note, sur ces 172 cas, 33 % des malades qui ont une pression systolique élevée. Le chiffre revient à la normale après traitement par P_{32} dans 35 % de ceux-ci.

Pour REINHARD, sur ces 30 cas, 11 présentaient une tension artérielle élevée, après traitement 36,5 % virent leur pression systolique revenir à la normale, 36,5 % obtinrent une chute partielle de leur pression maxima et 27 % furent des échecs complets.

Enfin STROEBEL pour sa part, attache une grande importance au groupement de certains symptômes sur l'incidence des résultats après P_{32} : c'est ainsi que chez les malades présentant une splénomégalie, il obtient 72 % de bons résultats, 6 % de complications vasculaires, 22 % d'échecs, chez ceux présentant une hyperuricémie, sans splénomégalie, il obtient 55 % de bons résultats, 12 % de complications vasculaires et 33 % d'échecs. Aussi l'association de ces deux symptômes chez un même malade

ne donne plus que 56 % de succès.

Une réaction leucocytaire isolée sera jugulée dans 65,9 % des cas si elle est modérée (et dans seulement 28,6 % quand elle est importante). Associée à une splénomégalie le pourcentage des succès tombe à 56 % et l'association chez un même sujet de splénomégalie, réaction leucocytaire et hyperuricémie donne un pourcentage de réussite qui n'est plus que de 41,2 % seulement.

3- L'incidence sur les thromboses : BRUCE et WISEMAN rapportent la statistique suivante groupant les sujets traités par LAWRENCE HALL TINNEY et eux-mêmes.

	Nombre total de cas	Thromboses(x)		Thromboses après P. ₃₂	
		Nbre cas	%	Nbre de cas	Pourcentage
Mayo Clinic Rochester (TINNEY HALL)	124	34	27,4	3	2,4
Univ. of Cali- for. Berkeley (LAWRENCE)	121	8	14,8	5	4,2
Ohio State Univ. Columbus (BRUCE-WISEMAN)	108	24	17,3	3	2,7

(x) Chez les malades traités par d'autres moyens que les radiations (Phenylhydrazine etc...)

On voit l'action considérable du P₃₂ sur ce symptôme qui est, on le sait, un facteur capital de mortalité des poly-

globuliques. STROEBEL donnait, nous l'avons vu, un pourcentage de 56,3 % de mortalité par accidents vasculaires (thromboses + hémorragies), ce chiffre tombe à 4,7 dans les 22 cas qu'il a traités par P₃₂.

4- L'incidence sur la mortalité et sur la leucémie

BRUCE et WISEMAN apportent la statistique suivante groupant 453 cas de polyglobuliques traités par différents auteurs américains par le P₃₂ :

	Nombre de Cas	Morts Totales	Par Leucémie aiguë	Par Cancer	Par Anémie aplastique	Par Throm- bose	Par Causes Diverses
Mayo Clinic Rochester (HALL TINNEY)	124	6	4	0	0	1	1
Univ. of Cali- for. Berkeley (LAWRENCE)	121	21	5	3	1	5	7
Washington Univ. St-Louis (REINHARD)	30	1	1	0	0	0	0
Mt. Sinai Hosp. New York (ROSENTHAL)	40	1	0	0	1	0	0
Jefferson Hosp. Philadelphie (ERF)	30	5	1	0	0	0	4
Ohio State Univ. Columbus (BRUCE WISEMAN)	108	6	1	1	0	1	3
Total..	453	40	12	4	2	7	15
Pourcentage :		8,8	2,7	0,9	0,5	1,6	3,3

et ils concluent : un tiers des cas mortels l'ont été par leucémie aiguë, aucune mort par leucémie myéloïde chronique n'a par contre, été enregistrée. Or, cette dernière représente 10 % de la mortalité chez les polyglobuliques qui n'ont pas été traités par les radiations, on peut donc dire que le pourcentage élevé de 2,7 % de mortalité par leucémie aiguë doit être imputable au traitement par le P_{32} , bien qu'il y ait aussi des cas de mort par leucémie aiguë chez les sujets non traités par le Radiophosphore. Un petit nombre de leucémies chroniques se transformerait ainsi en leucémie aiguë sous l'influence de la thérapeutique par le P_{32} . Et c'est un fait que la terminaison d'une leucémie chronique (myéloïde surtout) en leucose aiguë est beaucoup plus fréquente depuis l'usage répandu des radiations. STROEBEL arrive à la même conclusion : sur 22 polyglobuliques qu'il a traités par le P_{32} , il note un cas de leucémie myéloïde chronique (soit 0,7 %) contre 12,5 % chez les sujets traités par d'autres méthodes, alors qu'il dénombre 4 cas de leucémie aiguë soit 2,7 % (contre 0 o/o chez ses 32 malades non traités par le P_{32}). De plus, la leucémie tendrait à apparaître plus tôt dans l'évolution de la maladie, dans les 10 premières années, que chez les malades non soumis au Radiophosphore.

Enfin TUBIANA rapporte, dans sa récente statistique, 1 cas de Leucémie aiguë apparue chez un de ses malades traité par le P_{32} et pose aussi la question : "Les leucémies aiguës des

polyglobuliques ne sont-elles que la fin des leucémies chroniques dont le début aurait été masqué par la thérapeutique radio-active ?"

d- Conclusion : le phosphore radioactif apparaît donc comme une thérapeutique particulièrement efficace de la maladie de Vaquez. HALL, dans son rapport de 1947 a publié le tableau suivant, relatant la durée des rémissions obtenues avec le P_{32} sur 54 cas de polycythémie vraie.

! Durée des Rémissions! ! en mois !	! Nombre de! ! cas !	! Pourcentage !	!
! Moins de 6 mois... !	9	17	!
! 6 à 11 mois.... !	31	57	!
! 12 à 17 mois.... !	9	17	!
! 18 à 23 mois..... !	2	4	!
! 36 à 47 mois..... !	3	5	!

REINHARD obtient 17 rémissions de 9 mois, 11 de 1 an, et 5 de 2 ans. L'intervalle des rémissions étant arbitrairement défini par lui entre le temps où le taux des globules rouges est inférieur à 5,5 millions et celui où il dépasse 6 millions.

TUBLANA, pour sa part, a obtenu 12 rémissions se maintenant depuis plus d'un an. 5 cas ont rechuté dans un intervalle de temps s'étendant entre 3 mois et 2 ans après la guérison

apparente, mais les rechutes ont cédé à des doses de P_{32} équivalentes ou inférieures à celles employées initialement.

6 % furent des échecs relatifs, par arrêt de la thérapeutique devant la menace d'accidents sanguins graves (anémie, leucémie).

STROEBEL enfin, a obtenu sur 148 malades, une rémission totale dans 119 cas soit 80,4 %.

2- Les complications du traitement par le P_{32}

Avec les doses employées, variant suivant les auteurs entre 3 à 7mc, on est largement au-dessus de la dose létale de 100 mc. Le P_{32} , d'autre part, a une période courte et ne laisse aucun descendant toxique ou radioactif. Il n'émet pas de rayons β et les rayons α émis sont peu pénétrants. Aux doses utilisées, on bombarde électivement les tissus hématopoïétiques, surtout si ces derniers sont hyperplasiés. Enfin, le traitement par le P_{32} ne donne pas lieu au mal des rayons.

On voit donc tous les avantages d'une telle thérapeutique et les seules complications à envisager sont les complications hématologiques : HALL publie, à ce sujet, la statistique suivante :

	Nbre de cas	Pourcentage	Chiffre le plus bas
Thrombocytopénie (moins de 100.000)	21	39	22.000
Leucopénie (moins de 5.000)	29	54	1.700
Anémie (moins de 4 millions)	10	18	3 millions

(x) Le chiffre total des pourcentages est supérieur à 100 car il y a eu plusieurs cas présentant ces 3 types de complications associées.

- L'anémie est toujours légère. Elle est temporaire. Elle apparaît entre 2 à 10 mois après le début du traitement.

- La leucopénie apparaît entre 2 semaines et 6 mois après la première dose de P_{32} . Elle est aussi de courte durée et n'entraîne aucune complication sérieuse.

- Enfin la thrombocytopénie apparaît dans un délai de 3 semaines à deux mois après le P_{32} , quand elle se développe elle tend à durer un peu plus longtemps que l'anémie ou que la leucopénie. Dans deux cas, elle s'est accompagnée de manifestations cliniques à type de pétéchies des membres inférieurs qui ont disparu en deux semaines, en même temps que remontait peu à peu le taux des plaquettes. HALL conclut donc à la bénignité des complications du traitement par le P_{32} , on doit seulement en retenir le fait qu'il ne faut pas traiter par le radiophosphore les polyglobuliques qui présentent déjà avant le traitement, une thrombocytopénie. Pour STROEBEL les complications hématologiques accompagnant une rémission totale après P_{32} représentent 4,7 % des cas.

3- Conduite du traitement

A- BRUCE et WISEMAN ont publié de nombreux exemples typiques de telle ou telle évolution sous l'influence de la thérapie par le Phosphore radio-actif P_{32} (cf tableau I)

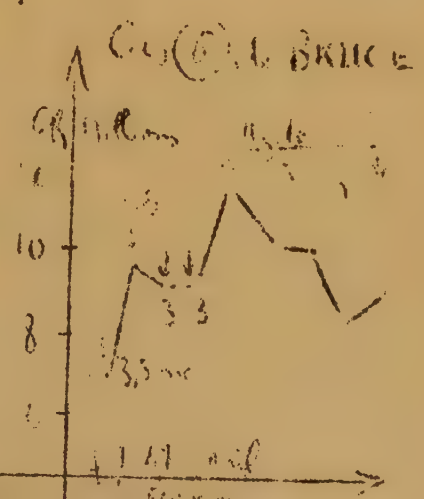
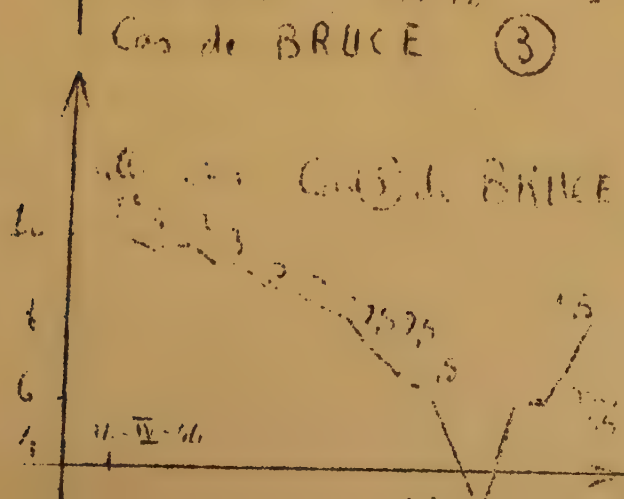
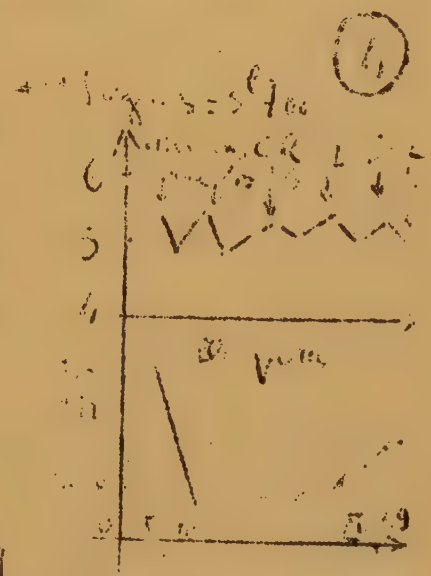
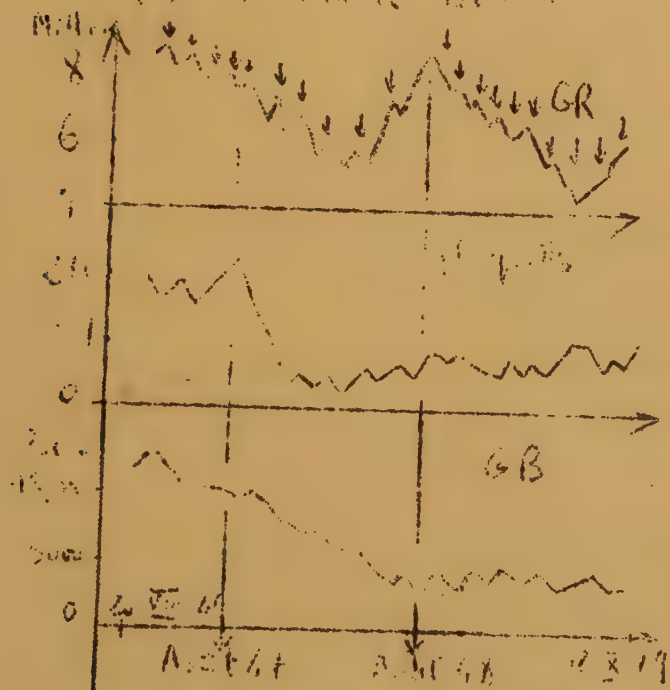
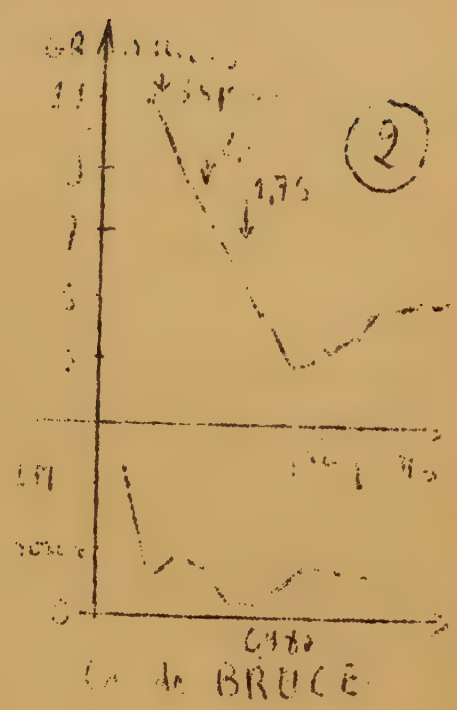
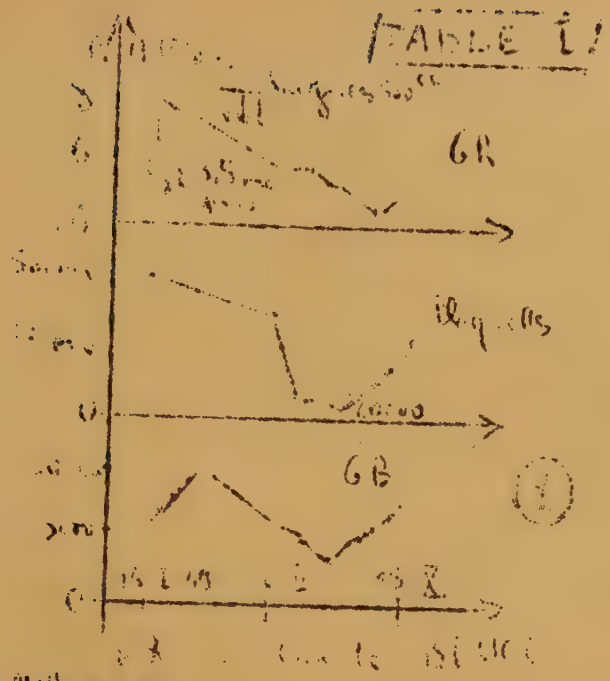
- La figure 1 montre l'importance pour l'appréciation de

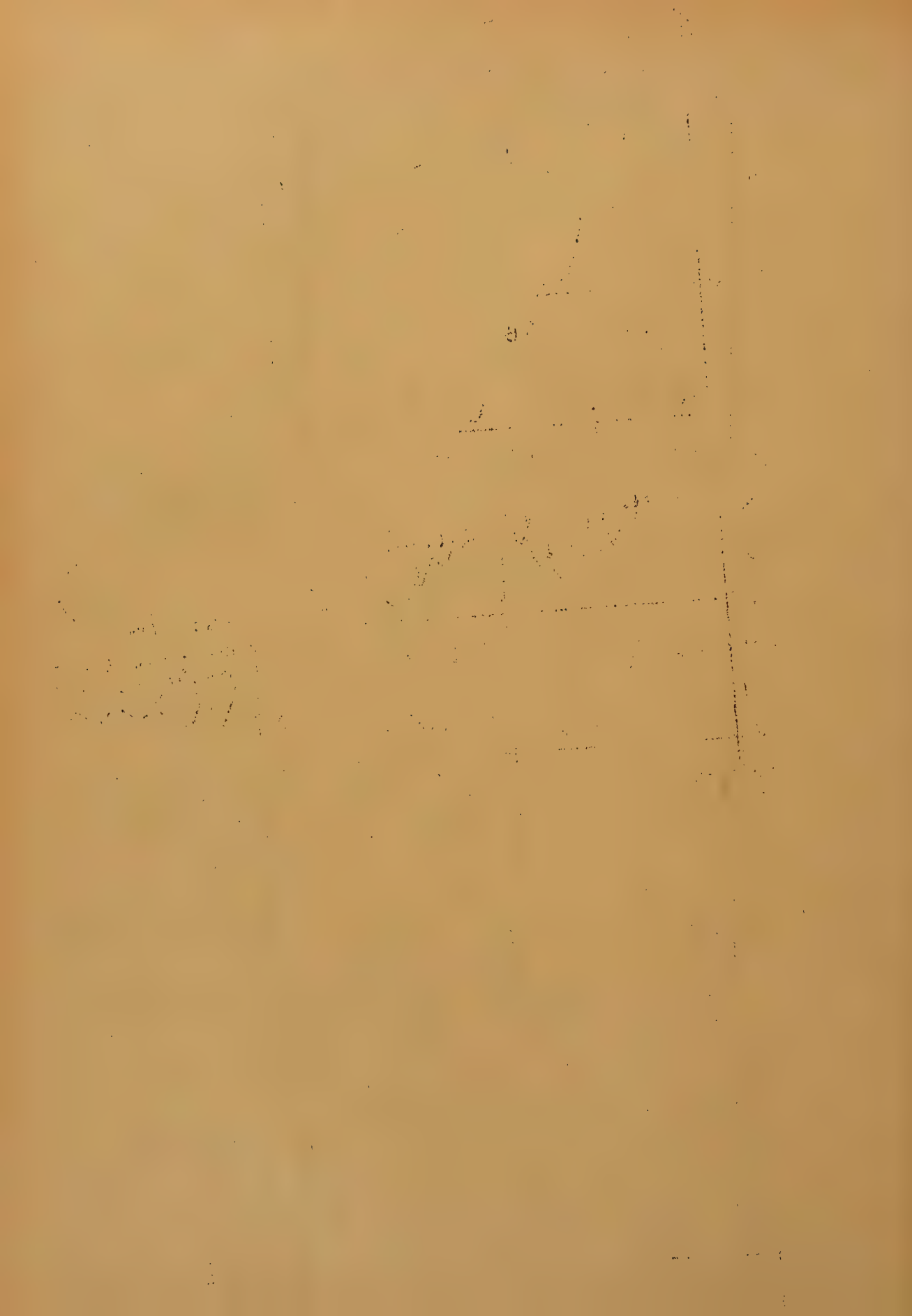
la conduite du traitement, du taux des plaquettes quand il n'est pas élevé. On retrouve ici la mise en garde de HALL. En effet, on voit que pour la série rouge les auteurs ont obtenu de bons résultats, mais par contre on est à la limite de sécurité pour les plaquettes. Noter qu'au contraire, quand le taux initial des globules blancs est bas, il est inutile de s'en inquiéter pour mettre en oeuvre la thérapeutique radio-active.

Enfin, l'on voit qu'il a fallu près de 7 mois avec une seule dose de P_{32} pour obtenir une chute définitive du taux des globules rouges. Il n'y a donc pas lieu de faire des piqures trop rapprochées., c'est ce que montre la figure 2 où l'on a atteint la limite de sécurité même avec des doses décroissantes mais dont l'intervalle n'était que de 7 semaines.

- Un autre essai de traitement (fig. 3) par petites doses rapprochées (28,5 mc en 3 ans par doses fractionnées, de 1,75 mc à 0,7 mc) n'a amené aucune amélioration satisfaisante et seules, des saignées répétées ont pu maintenir le taux des globules rouges à un niveau raisonnable : ainsi, le 20 août 1946, au début du traitement par P_{32} le chiffre des globules rouges était de 9 millions et celui des blancs de 20.000.

En Août 1947, les taux étaient respectivement de 7 millions et 8000 et un an plus tard de 6,5 millions et 5000. Ce n'est que le 12 Octobre 1949 qu'on atteignait des chiffres normaux pour la série rouge avec 5000 globules blancs.





Le septième de cette dose de P_{32} donné en une seule fois, donnerait une rémission de deux ans au moins.

- La figure 4 montre que le schéma de traitement ne peut être déterminé seulement par le taux des globules rouges : dans ce cas particulier, en effet, un premier examen montrait un taux de globules rouges peu élevé. Mais, un mois après, alors que l'on se trouvait encore dans la période de latence de l'action du P_{32} , le taux élevé des globules rouges signalait alors la maladie.

Par contre, dès le début de la prise en charge du malade, on constatait une leucocytose et une hyperplaquettose caractéristiques.

De cette étude, BRUCE et WISEMAN concluent : Toujours attendre la première réponse hématologique avant de donner une nouvelle dose de P_{32} .

L'intervalle minimum entre deux doses doit être de 2 mois au moins ;

Ne pas traiter par le Radiophosphore les polyglobuliques qui ont un taux de plaquettes inférieur à 15.000.

B- HALL, dans son rapport paru en 1947, indique aussi le schéma suivant : ne pas donner une deuxième dose de P_{32} si les globules rouges sont descendus au-dessous de 6 millions avec la première dose ou si le taux de l'hémoglobine est devenu inférieur à 55 %. On arrêtera le Radiophosphore jusqu'à une rechute ultérieure franche.

C- TUBIANA, dans son schéma de traitement appliqué à 45 cas de maladie de Vaquez, emploie le P_{32} par voie orale uniquement, à la dose de 0,9 mc/10 kgs de poids. La notion de poids du malade est pour lui fondamentale pour évaluer la dose de P_{32} à employer. Il n'y a, au contraire, aucune proportion entre la Radiosensibilité et le nombre des globules rouges ; une forte polyglobulie est un argument d'urgence (pratiquer une saignée) mais non d'augmentation de dose. Cette notion de radiosensibilité se retrouve dans les travaux de REINHARD.

D- Il existe, en effet, une sensibilité personnelle très nette au traitement radioactif d'où l'impossibilité de prédire à quel taux tombera le nombre des globules rouges après la première dose de P_{32} ; REINHARD signale une chute de globules rouges de 8.110.000 à 2.970.000 avec 5,66 mc alors que 6,71 mc n'ont amené qu'une chute de 7.910.000 à 4.770.000. Quoiqu'il en soit, tous les auteurs s'en tiennent aux mêmes normes : 3 à 7 mc par voie intraveineuse ou per os beaucoup plus souvent. Il est indiqué, étant donné le

E- Temps de latence d'action du P_{32} d'associer au traitement radioactif des saignées, plus ou moins rapprochées et plus ou moins abondantes suivant la gravité de l'état dans lequel se trouve le malade au début du traitement. La saignée doit être, évidemment, pratiquée avant l'administration du P_{32} ou au moins 24 heures après. Elle sera faite systématiquement

quand le taux des globules rouges est supérieur au départ à 7,5 millions et jusqu'au taux de 6 millions.

F- ERF, préconise pendant le traitement, un régime pauvre en fer, ce dernier favoriserait les rechutes de la maladie de Vaquez.

G- Enfin Paul LIMARZI, ayant constaté que la thyroïdectomie réduit le chiffre des globules rouges chez les polyglobuliques, rapporte 6 cas dans lesquels il a associé au P_{32} , pour prolonger les rémissions, du thiouracil. Il y a eu 4 éruptions passagères exanthémateuses à des périodes variables à la suite de ce traitement, et il ne peut conclure encore en son efficacité d'appoint.

Un dernier point de technique ; bien que le P_{32} émette des rayons β peu pénétrants, et que le verre de l'ampoule et de la seringue soit une protection suffisante, il faut éviter cependant avec soin les contacts avec les téguments susceptibles d'apporter des particules radioactives nocives sur la peau.

4- Les échecs du Traitement

On peut se référer encore à deux diagrammes :

a- De l'évolution de 2 cas de polyglobuliques traités par P_{32} publiés par BRUCE et WISEMANN (cf tableau I) - La figure 5 montre qu'un malade qui a pourtant reçu une dose totale de 29 mCi réparties en 10 mois a présenté une rémission qui n'a duré que 3 mois. Le traitement par le Radiophosphore chez ce sujet

s'avère impraticable étant donné les grosses doses de P_{32} qu'il faut déjà utiliser pour obtenir un bénéfice aussi temporaire.

La figure 6 montre enfin le cas d'un sujet qui s'est révélé totalement résistant à la thérapeutique radioactive. Le traitement est impossible par cette méthode ; aucun résultat n'est obtenu malgré la dose de 13 mc en 3 mois et demi. On dut traiter le sujet par la suite par les moutardes nitrogénées.

b- STROEBEL, dans son étude portant sur 148 cas de polyglobuliques traités par le P_{32} , arrive à un pourcentage d'échecs de 16,2 o/o. Il appelle échec une rémission inférieure à un an après l'administration du phosphore radio-actif. A ces 24 échecs, il convient d'ajouter encore 5 cas où l'administration de P_{32} n'a apporté aucune amélioration et, en outre, a conduit à des complications hématologiques, soit 3,4 o/o. Enfin, il note que beaucoup de sujets considérés comme ayant résisté au traitement par le P_{32} en ce que le chiffre des globules rouges ne s'est pas ou peu amélioré, présentaient cependant des améliorations subjectives nettes.

c- Les échecs sont dus à des causes diverses, pour ERF il faut absolument faire observer au malade un régime pauvre en fer, sous peine de rechutes.

La résistance d'emblée du sujet au traitement radioactif

a été démontrée par BRUCE et WISEMAN (figure 6) sans que l'on puisse invoquer un traitement antérieur par Radio ou Curie-thérapie.

Les polyglobulies secondaires sont résistantes au P_{32} . Enfin, on a vu (BRUCE et WISEMAN) l'influence que peut avoir le rythme des injections ou ingestions du P_{32} sur l'évolution de la maladie, ainsi que des doses insuffisantes. STROEBEL a publié le tableau suivant où il a noté l'évolution de la réponse au traitement radioactif en fonction de la dose :

Rémission obtenue avec une dose de 7 mc : 47 cas soit 42 %

Rémission obtenue avec une dose initiale supérieure à 7 mc	{	
mais rémission suivante obtenue		16 cas, soit 14,3 o/o
avec une dose équivalente ou		
moindre		

Rémission demandant 7 à 15 mc : 38 cas, soit 33,9 o/o

Rémission demandant plus de 15 mc : 11 cas soit 9,8 o/o

HALL, en 1947, avait publié un tableau analogue montrant les rapports entre les résultats obtenus par le P_{32} dans la maladie de Vaquez et la dose employée :

Nombre de Piqûres	Nombre de cas	Dose en mc	Rémissions		Totale (Nbre)	Partielle Nombre
			+ longue durée en mois			
1	20	3 à 7,9	18 +		20	0
2	25	5 à 14	45 +		20	5
3	8	11 à 18,4	42		5	3
4	1	21,8	3 +		0	1

TUBLANA, enfin, publie les chiffres suivants :

moins de 6 mc ont suffi dans 20 o/o des cas à obtenir une rémission satisfaisante ;

6 à 10 mc ont été employés dans 33 o/o des cas ;

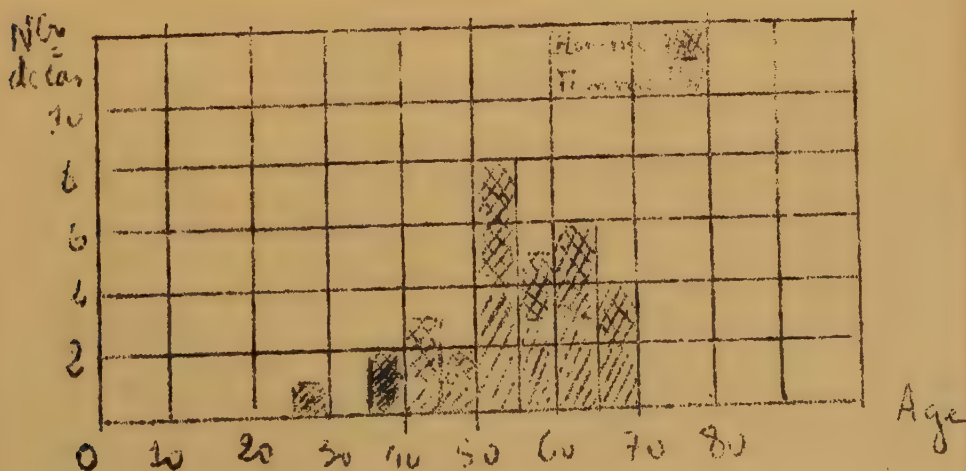
10 à 15 mc dans 20 o/o et une dose supérieure à 15 mc a dû être administrée dans 26 o/o des cas.

Le P₃₂ était donné par voie orale et 20 o/o des cas ont paru guéris après une seule ingestion, 33 o/o après 2 ingestions, 20 o/o après 3 doses, et 20 o/o ont nécessité encore des doses supplémentaires.

B- NOTRE EXPERIENCE A PROPOS DE 31 CAS DE POLYGLOBULIE VRAIE TRAITES PAR LE P₃₂ -----

Nous allons rapporter la statistique des cas traités depuis 1950 à l'hôpital Beaujon de Paris, dans le service du Docteur FAUVERT. Elle porte sur les résultats obtenus par le radio phosphore chez 31 polyglobuliques. Pour certains, le recul nécessaire pour apprécier l'efficacité du P₃₂ atteint jusqu'à deux ans 1/2. Nous laissons de côté une dizaine de malades pour lesquels le recul n'a pas été jugé suffisamment long.

1- Les sujets examinés : Ils se répartissent suivant le sexe en 16 hommes et 15 femmes. L'âge des malades oscille entre 35 ans et 70 ans avec un maximum autour de 50-55 ans, exception faite d'une femme âgée de 26 ans.



Beaucoup sont des malades envoyés de province par le médecin traitant, notamment de la région d'Angers. Ceci explique que l'on possède, bien souvent, à leur sujet des renseignements complets au point de vue hématologique, le malade envoyant régulièrement les résultats des diverses formules sanguines effectuées dans leur ville d'origine après traitement, alors que, par contre, bien souvent les résultats cliniques concomitants manquent, ou sont très succincts, le malade ne pensant pas toujours à nous dire comment il se porte. Ainsi 7 cas, seront classés incontrôlés, au point de vue clinique seulement bien entendu. De même, certains dosages, au point de vue Laboratoire n'ont pu être faits que de façon épisodique, les malades venant à la consultation à des jours imprévisibles, au mieux de leurs occupations personnelles et qui ne correspondaient pas toujours avec une période de calme relatif dans le travail d'un Laboratoire surchargé. La durée d'évolution de la maladie, avant l'administration du P_{32} et les traitements antérieurs appliqués sont indiqués dans le tableau II :

- 17 malades n'avaient reçu aucun traitement avant le Radiophosphore ;
- 5 avaient été traités par Radiothérapie splénique ;
- 3 par la Phénylhydrazine ;
- 1 par la Phénylhydrazine associée à la Radiothérapie splénique ;
- 3 par l'ankylostomothérapie associée dans un cas à la

radiothérapie splénique, dans un autre à la phénylhydrazine et dans le dernier cas à ces deux derniers traitements.

Enfin, 2 malades avaient déjà reçu du P_{32} avant de consulter dans le service.

La durée moyenne de l'évolution de la maladie avant le traitement par le P_{32} fut de 6 ans 1/2.

2- Les investigations particulières qui ont été pratiquées chez ces 31 malades ont porté sur :

a- La masse sanguine déterminée à l'aide de globules rouges marqués ;

- normalement elle est de 5 litres en moyenne (6 à 8 o/o du poids du corps) ;

- sur 11 malades, la moyenne obtenue a été de 7 litres 122 avec une échelle de valeur s'étendant entre 5 l.400 et 10 l.470

b- Le fer sérique: Il a fait l'objet d'un travail fort intéressant de M. TUBIANA : cet auteur a dosé systématiquement le fer sérique des polyglobuliques avant et après traitement. Et il est arrivé aux conclusions suivantes :

Le taux du fer sérique est abaissé au normal dans les polyglobulies non traitées ;

Chez les malades antérieurement traités, le taux du fer sérique est bas et, dans ces cas, le traitement n'avait pas été efficace.

Par contre, lors du traitement par le P_{32} , dans tous les

cas, la sidérémie s'élève et atteint des taux très largement supérieurs à la normale lorsque le nombre des globules rouges décroît ; parfois même cette élévation précède ou annonce la chute des hématies.

Inversement, elle s'abaisse quand le nombre des globules rouges tend à s'élever à nouveau. Enfin, quand le traitement reste longtemps inefficace ou peu efficace, la sidérémie reste basse.

Effectivement, dans nos cas 5-7-11, le taux du fer sérique était après traitement par le P_{32} de 220-180-185 alors que le chiffre des globules rouges était revenu à la normale. Par contre, pour tous les autres cas, où le dosage du fer sérique a été fait avant traitement, les taux étaient nettement supérieurs à la normale, moyenne 152 γ (chiffres extrêmes 255 γ) que le malade ait été ou non traité antérieurement.

c- Le fibrinogène : le taux mesuré chez 11 malades avant traitement par le Radiophosphore fut, en moyenne, de 2 g 62 (1 g 76 à 3 g 46) c'est à dire un taux normal.

d- L'examen de la moelle fut pratiqué chez neuf malades avant traitement par le P_{32} (cas 4-6-7-8-10-13-14-15-22) Le taux moyen des myélocytes de toutes catégories fut de 21 o/o (6 à 41 o/o) et celui des normoblastes de 22 o/o (10 à 46 o/o). On retrouve les résultats très variables énoncés par Wasserman et Lawrence, mais bien souvent les taux trouvés furent identiques à ceux de sujets normaux. Aucun examen ne fut pratiqué après traitement.

e- L'étude des formes anormales de cellules dans le sang
circulant.

1- Série blanche

Tt anté av. P ₃₂			<u>Myélocytes</u>		<u>Métamyélocytes</u>		<u>Globules blancs (x)</u>	
			Avt P ₃₂	Ap. P ₃₂	Avt P ₃₂	Ap. P ₃₂	Avt P ₃₂	Apr. P ₃₂
0	cas	1	1	0	0	0	10.000	1.800
P ₃₂ 0,52 mc	"	6	4	0	0	0	18.000	5.100
Rx rate	"	7	6	0	18	2	34.000	4.260
0	"	9	8	1	0	0	50.800	16.600
0	"	10	2	0	0	0	15.600	4.600
Rx Rate thorax	"	13	9	0	0	0	13.600	5.200
Rx Rate thorax	"	14	3	8	0	12	8.400	6.500
Rx Rate	"	15	0	0,5	0	0	16.000	10.400
P ₃₂	"	18	0	0	0	2	16.000	4.000
Rx Rate phényl- hydrazine	"	19	0	0,5	0	0,5	12.800	9.200
0	"	22	8	0	4	0	11.600	3.000
0	"	24	5	0	0	0	12.000	4.350
Phényl- hydrazine	"	28	4	0	0	0	11.200	8.800

(x) Les taux de G.B. ne sont pas forcément les taux les plus hauts ou les plus bas avant et après traitement mais ceux trouvés lors du passage des formes jeunes dans le sang périphérique.

On voit donc la disparition des formes jeunes après P_{32} dans la plupart des cas. Sur dix de ces treize malades qui avaient déjà reçu un traitement avant l'administration de P_{32} (phénylhydrazine, radiothérapie splénique ou même déjà du radiophosphore dans un autre service un an auparavant et à très petites doses). La moitié présentaient des cellules jeunes dans leur sang. Or, après P_{32} il n'y a plus que 20 o/o de ceux-ci qui gardent des cellules immatures, on retrouve ici les constatations faites par LAWRENCE.

2- Série Rouge - La présence de globules rouges nucléés dans le sang circulant, fut constatée 2 fois ; dans le cas 3 leur pourcentage a suivi l'évolution de la formule sanguine sous l'influence du P_{32} :

	<u>Globules Rouges</u>	<u>G.R. nucléés</u>
22-XI-50 - (P_{32})	7.800.000	3
28-XI.....	6.040.000	4
5-XII.....	5.420.000	4
2-I-51.....	7.240.000	7
16-1 (P_{32}).....	7.820.000	8
16-2 (P_{32}).....	8.040.000	7
29-V (P_{32}).....	7.200.000	0
4-XII	3.800.000	0

Ils ont disparu après la 3^{me} injection de P_{32} (mais il fallu une injection supplémentaire pour ramener à son tour à un niveau normal le taux des G.R. normaux) Dans le cas 14 : les G.R. nucléés firent leur apparition dans le sang périphérique

après l'injection du P_{32} .

f- Le taux de Prothrombine - Le taux moyen avant traitement, sur 17 cas, fut de 47 o/o (chiffres extrêmes 25 à 100 o/o). A noter, d'ailleurs, que le taux de prothrombine, s'il est toujours très abaissé, peut passer par des valeurs très différentes suivant les jours pour un même malade., cas 6 où le taux était de 43 o/o le 21-II-51 et de 100 o/o le 5-V-51, cas 14 : taux à 70 o/o après radiothérapie splénique le 29-I-52 et 25 o/o le 6-XII-51.

Cas 16 : 43 o/o le 16-XI-51 et 25 o/o le 12-XII de la même année.

Après traitement le taux de prothrombine est toujours resté aussi bas ; en moyenne 42 o/o par rapport au taux avant traitement, on trouve chez le même malade soit un taux plus bas (cas 14 : 70 et 25 o/o à 20 o/o) soit un taux plus haut (cas 12 : 50 à 25 o/o puis 61 o/o).

g- L'hématocrite : le taux moyen avant traitement (19 cas) fut de 70 o/o soit un peu moins que le double de la normale (chiffres extrêmes 41 à 93). Après P_{32} le taux fut de 50 o/o en moyenne, soit presque à la normale (chiffres extrêmes 43 à 77).

h- Hémoglobine et valeur globulaire : on sait que dans la maladie de Vaquez l'hémoglobine est augmentée mais moins que ne l'est le nombre des globules rouges, ce qui fait que la valeur

globulaire est inférieure à l'unité (0,70 à 0,80) et se rapproche de celle-ci quand le polyglobulique est en rémission.

Sur 11 cas, avant traitement, la moyenne du taux d'hémoglobine fut de 120 (chiffres extrêmes 178 et 80). Après traitement, sur 10 cas, il était de 100 (chiffres extrêmes 85 à 120).

La valeur globulaire était, avant traitement, en moyenne de 0,71 (chiffres extrêmes 0,49 et 0,92) et après traitement de 0,93 (chiffres extrêmes 0,62 à 1,24) bien souvent d'ailleurs, le taux de la valeur globulaire restait stationnaire avant et après traitement : mais alors on était passé d'une polyglobulie hypochrome à une anémie hypochrome transitoire, due au traitement par le Radiophosphore.

3- La conduite du traitement

Le phosphore radio actif employé a été fourni par la pile de HARWELL.

Il fut utilisé par voie intra-veineuse sous forme d'une solution de phosphate disodique titrant 1 mc par cc3. Dans deux cas seulement (cas 1 et 12) la voie buccale fut employée.

Les doses employées furent de 5 à 7 mc par injection (tableau II). Pour l'appréciation de la dose, il n'a pas été tenu compte du taux des plaquettes ni du poids du malade. On verra l'effet obtenu par de telles doses chez un sujet qui avait antérieurement déjà été traité par le P_{32} mais avec des

doses minimales (de 0,25 à 0,07 mc) et qui n'avait obtenu alors aucune rémission sensible (cas 6).

Le rythme des injections fut réglé par l'évolution de la formule sanguine et des signes cliniques ; excepté deux cas traités au début de notre série (cas 2 : 2 injections de P_{32} à 1 mois d'intervalle) (et cas 12 : 2 ingestions à 1 mois d'intervalle), chez aucun autre malade le délai entre 2 piqûres de radiophosphore ne fut inférieur à 2 mois (Tableau III).

Les doses totales employées s'échelonnent entre 6 et 28mc (Tableau II). Aucun traitement adjuvant ne fut prescrit, si ce n'est de banales thérapeutiques antalgiques et des saignées dans trois cas (cas 3, 4 et 10) à noter cependant l'emploi de la Radiothérapie splénique après traitement par l'isotope ^{32}P (cas 7) sur une rate fibreuse, dure, fixée, dont le volume ne diminuait pas avec le Radiophosphore et l'emploi du Sodium radioactif (à 3 reprises différentes 5 à 7 (10) chez une malade (cas 1) dont le taux des globules rouges tomba alors de 8.500.000 à 4.000.000 en 25 jours. Ce n'est qu'après que fut injecté le P_{32} .

4- Les résultats obtenus

1- Action sur la formule sanguine

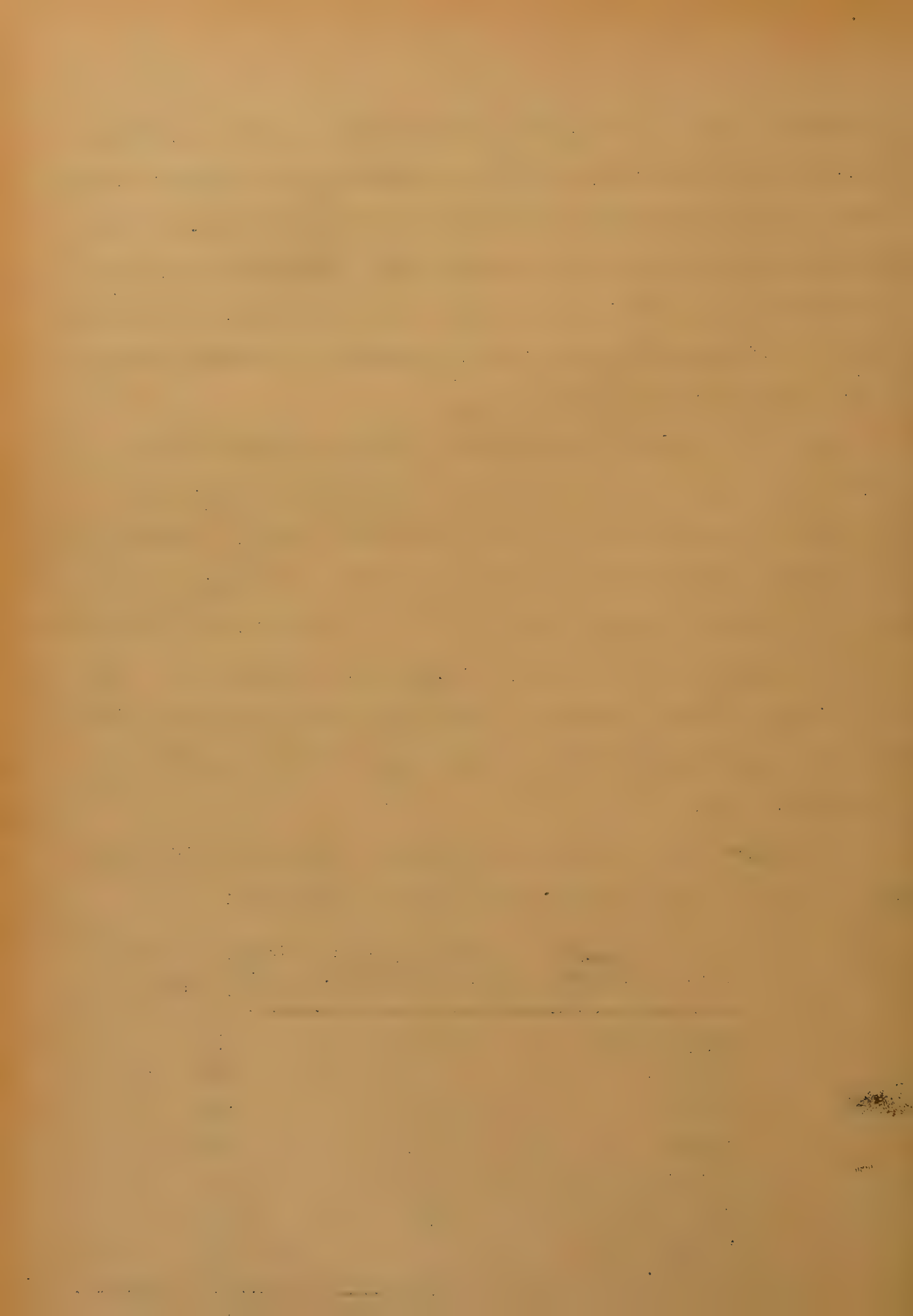
- Série rouge : Le taux moyen de globules rouges avant traitement par le P_{32} était de 7.713.000 (chiffres extrêmes 10.800.000 et 5.300.000). Après traitement par le Radiophosphore

il n'était plus que de 4.360.000 (chiffres extrêmes 6.950.000 et 1.540.000) Pour chaque malade le nombre des globules rouges avant et après traitement est relevé sur le tableau II. L'évolution du taux des globules rouges sous l'influence de la thérapeutique est visible tout au long des diverses formules sanguines pratiquées sur les courbes annexées à l'étude clinique détaillée de chaque cas.

La chute initiale du taux des globules rouges débuta, en moyenne, 1 mois après l'injection (chiffres extrêmes 6 j. à 114 jours) (Tableau II). Le délai d'action du P_{32} pour chaque cas (temps compté entre la première piqûre et le moment où le taux des globules rouges (5.500.000) est rapporté au tableau II Il fut en moyenne de 71 jours (quand il n'y a pas eu un trop grand laps de temps entre les divers F.S. pour pouvoir l'évaluer, ou quand la première piqûre a agi, ce qui ne fut pas toujours le cas.

La répartition des 31 cas suivant le taux des globules rouges avant et après traitement est la suivante :

G.R. en millions	Nbre de cas Avant Trait.	Nombre de cas après P_{32}
Moins de 3	0	1
3 à 4	0	6
4 à 5	0	19
5 à 6	2	4
6 à 7	7	0
7 à 8	10	1
8 à 9	8	0
9 à 10	2	0
10 à 11	2	0
Total...	31	31



Enfin, il faudra tenir compte, comme le fait remarquer TUBIANA à la suite de PRINTICE, de ce que la masse sanguine étant élevée, sa réduction parallèle à celle des globules rouges sous l'influence de la thérapeutique fait que le nombre de GR/mm³ peut d'abord paraître constant ou même s'élever. Seules des mesures systématiques de la masse totale des globules rouges mettent alors les faits en évidence.

- Série blanche : le taux des G.B. avant traitement était, en moyenne, de 16.954 (chiffres extrêmes 50.700 à 8.200). Après P₃₂ il fut de 5.428 (chiffres extrêmes 15.600 à 1.200) Comme pour la série rouge, on trouvera pour chaque malade le taux de G.B. avant et après traitement dans le tableau I.

De même, l'évolution du taux des G.B. tout au long de l'histoire clinique du malade est visible sur les courbes annexées à l'étude de chaque cas.

La formule leucocytaire a donné des résultats très variables suivant les sujets, que ce soit avant ou après traitement et l'on ne peut en tirer aucune conclusion valable.

La chute des G.B. précéda toujours celle des G.R. parfois même de plusieurs mois quand, comme dans les cas 3 et 6 par exemple, le taux des globules rouges restait stationnaire ou même s'élevait malgré plusieurs injections de P₃₂.

La répartition des 31 cas suivant le taux des globules blancs avant et après traitement se fait comme suit :

G.B. en 1000	Nbre de cas ! avant Tt	Nbre de cas ! après P ₃₂
	I	
>30.000	2	0
20 à 30	5	0
10 à 20	21	3
7 à 10	3	4
4 à 7	0	14
4 <	0	10
Total....	31	31

2- Action sur les signes cliniques. Elle est objectivée sur le tableau suivant calqué sur ceux publiés par BRUCE et WISEMAN, par HALL et par REINHARD de façon à pouvoir mieux comparer. On peut suivre ces différents auteurs dans leurs conclusions : c'est bien le prurit qui est le plus résistant des signes subjectifs de la maladie et c'est bien la rate qui régresse le moins bien parmi les symptômes objectifs. Notre proportion au sujet de la splénomégalie est d'ailleurs inversée par rapport à celle des auteurs cités plus haut. En fait, nous avons constaté que la rate régresse vite mais qu'elle reste après souvent stationnaire indéfiniment quelle que soit l'évolution ultérieure de la maladie vers la guérison ou l'amélioration.

	Nombre total de (x) cas	Nbre de cas	% Total- ement gué- ris	Nbre de cas	% Amélio- ration partielle	Nbre de cas	Echec	N° des ca
Asthénie	15	11	73 o/o	4	27 o/o	0	0	11-2-3-4-6-7 8-9-10-12-1 14-22-27-31
Céphalée	13	10	75 o/o	3	25 o/o	0	0	11-6-7-13-20 22-23-25-26 27-28-31-18
Vertiges	12	10	83 o/o	2	17 o/o	0	0	11-3-4-5-6-9 10-11-14-23 26-27
Prurit	11	7	60 o/o	3	30 o/o	1	10 % cas 12	12-5-12-20-2 23-25-26-28 31-18
Erythroses	24	20	82 o/o	4	18 o/o	0	0	11 à 14 incl 20-22-18-23 24-25-26-27 28-31
Paresth.	13	11	83 o/o	2	17 o/o	0	0	13-4-5-7-8-1 11-13-14-23 27-31-18
Splénomé- galie	19	7	36 o/o	11	57 o/o	1	7 o/o cas 22	11-2-3-4-6-7 19-10-12-13- 22-23-24-25 26-27-28-31
Hépatomé- galie	6	4	66 o/o	2	33 o/o	0	0	12-13-20-24- 26-31

(x) Comme nous l'avons dit au début de ce chapitre, 7 cas furent incontrôlés au point de vue clinique (cas 15-17-19-21-29-30).

La tension artérielle des 31 malades était sensiblement normale avant le traitement par le Radiophosphore, exception faite du cas 11 qui présentait un syndrome de Geisböck et dont la tension n'a d'ailleurs pas bougé pendant tout le traitement, se maintenant toujours à 20/8.

3- Au point de vue des complications habituelles de la maladie de Vaquez et de l'incidence que peut avoir le P_{32} sur elles, nous notons peu de chose : les thromboses veineuses se retrouvent dans 3 cas. Cas 1 : phlébite M.I. gauche cas 12 : veines du membre inférieur G. et cas 28, veines des 2 jambes avec phlébites. Le traitement n'a pas fait disparaître les varices ni les phlébites mais l'on n'a pas noté de nouvelles thromboses en voie de formation. Plusieurs malades avaient des thromboses artérielles : tibiale (cas 1 amputé) coronaire, rénale, splénique, artères de l'encéphale. Aucun n'a fait de nouvelles localisations pendant le traitement par P_{32}

Nombre total de cas	Thromboses ! avant P_{32}	Thromboses ! après P_{32}
31	8 cas : 25 %	0 = 0

Enfin, malgré un taux parfois élevé de G.B. au départ accompagnant la polyglobulie, aucun malade n'a présenté de réactions leucémiques chroniques ou aiguës.

4- Complications dues au traitement par le P₃₂

Que se soit une leucopénie ou une anémie, aucune ne fut assez sévère et assez durable pour être portée au passif de la thérapeutique par le P₃₂. Les pourcentages trouvés sont identiques à ceux publiés par HALL pour les G.B. mais beaucoup plus fort pour les G.R.

	Nombre de cas !	%	! Chiffre le plus bas
Leucopénie (moins de 5000)	18	58	1.200
Anémie (moins de 4 M.)	12	38	1.540.000

L'anémie est apparue dans les délais impartis par HALL entre 2 et 10 mois. La leucopénie un peu plus tôt entre 1 et 6 mois.

5- Conclusions : Si l'on excepte deux échecs (cas 20 et 21) et si l'on excepte encore 7 cas pour lesquels le recul n'est pas assez long pour pouvoir juger de l'efficacité du P₃₂ (cas 9-14-17-19-25-26-30), la durée des rémissions obtenues se répartit comme suit pour 22 cas :

	! Nbre de cas	! % sur 22 cas	N° des cas
Moins de 6 mois	7	33 o/o	! 22-20-24-31- ! 27-15-29
6 à 11 mois	10	47 o/o	! 2-3-4-5-8-11- ! 12-13-16-23
12 à 17	5	22 o/o	! 1-5-7-10-18
18 et plus	0	0	!

Cette statistique est sévère si l'on compare avec celles rapportées par les différents auteurs qui ont utilisé le P_{32} notamment HALL. Elle doit appeler quelques commentaires : on a compté comme durée de la rémission le temps compris entre le moment où le taux des G.R. est $< 5.500.000$ et celui où il est supérieur à 6 millions. Excepté cinq de ces 22 cas (pour lesquels la rémission est comptée facilement par l'apparition d'une rechute, cas 22-14-4-8 et 1) tous les autres malades pourraient être sans aucun doute bénéficiaires d'une rémission plus longue si l'on avait un recul plus grand. Il est bien certain que si l'on refaisait cette statistique dans 6 mois ou un an, beaucoup de malades faisant partie des 33 o/o seraient alors répartis dans le lot actuel des 47 o/o. Noter aussi que le nombre des récédives serait beaucoup plus grand car il augmente, bien entendu, avec le recul puisque le P_{32} est une thérapeutique essentiellement palliative.

Quant au pourcentage des rémissions comprises entre 12 et 17 mois, il est identique à celui trouvé par HALL. Ce détail de la durée des rémissions se trouvera à la table III. Enfin, si l'on compare, comme l'a fait encore HALL, la qualité de la rémission avec la dose en mc de P_{32} injecté, on obtient le tableau suivant :

Nbre de piqû- res	Nbre de cas sur 21	Dose en mc	+ longue durée en mois	Rémissions	
				Totale (Nbre)	Partielle (Nbre)
1	12	6 à 7	14 mois	10	2
2	3	18 à 14	19 +	3	0
3	4	15 à 18	14 +	1	3
4	1	22	8 +	1	0
5	1	28	10	1	0

Quant aux deux échecs, l'un des malades (cas 21) n'a reçu qu'une seule injection de 7 mc de P_{32} qui a fait baisser le taux des globules rouges de 7 millions à 5.500.000 pour atteindre à nouveau presque immédiatement après le taux de 9.600.000, 7 mois après l'injection. Il est probable qu'une nouvelle dose de P_{32} parviendrait à juguler à nouveau la poussée polyglobulique. Il s'agit donc d'un échec temporaire. L'autre malade (cas 28) est un échec beaucoup moins relatif car 2 injections de 7 mc chaque, ont fait passer le taux des globules rouges de 10.800 à 9.200.000 seulement avec, entre temps, dans l'intervalle des 2 injections une chute à 7 millions. Là encore, il faudrait continuer les injections avant de parler d'un échec définitif du Radiophosphore, car on est encore loin des doses rapportées par BRUCE et WISEMAN injectées à leur malade pour lequel le P_{32} amena à un échec total.

5- Nous rapportons maintenant le détail de chaque observation avec, en annexe pour chaque cas, les courbes montrant l'évolution de la formule sanguine.

Les tableaux II et III qui suivent l'exposé des cas cliniques permettront une vue d'ensemble tant au point de vue clinique et hématologique (tableau II) qu'au point de vue de l'évolution de la maladie sous l'influence du P_{32} (tableau III).

OBSERVATION I : Th... Germaine, 58 ans

Histoire clinique : Le début de la maladie remonte à 1944 époque à laquelle la malade se plaint de vertiges, de douleurs épigastriques vagues et présente des lipothymies.

En 1947, des bouffées d'érythrose, surtout post-prandiales sont remarquées.

En 1950 : apparaissent céphalée et paresthésie au niveau des extrémités, tandis que s'accroît l'érythrose. Au mois de mai, à l'occasion d'un épisode douloureux épigastrique, le Dr RACHET pose le diagnostic de polyglobulie. Au mois de Juin, la malade est hospitalisée dans le service du Dr BERTRAND FONTAINE à Beaujon pour une phlébite du membre inférieur gauche. Elle fait dans le service un infarctus myocardique septal antérieur et quelques jours après une thrombose artérielle de la jambe gauche qui nécessite une désarticulation du genou en Juillet.

Ces accidents vasculaires se sont produits malgré l'ingestion, au cours du mois de Juin, à 3 reprises différentes, de 5 à 7 microcuries de sodium radioactif.

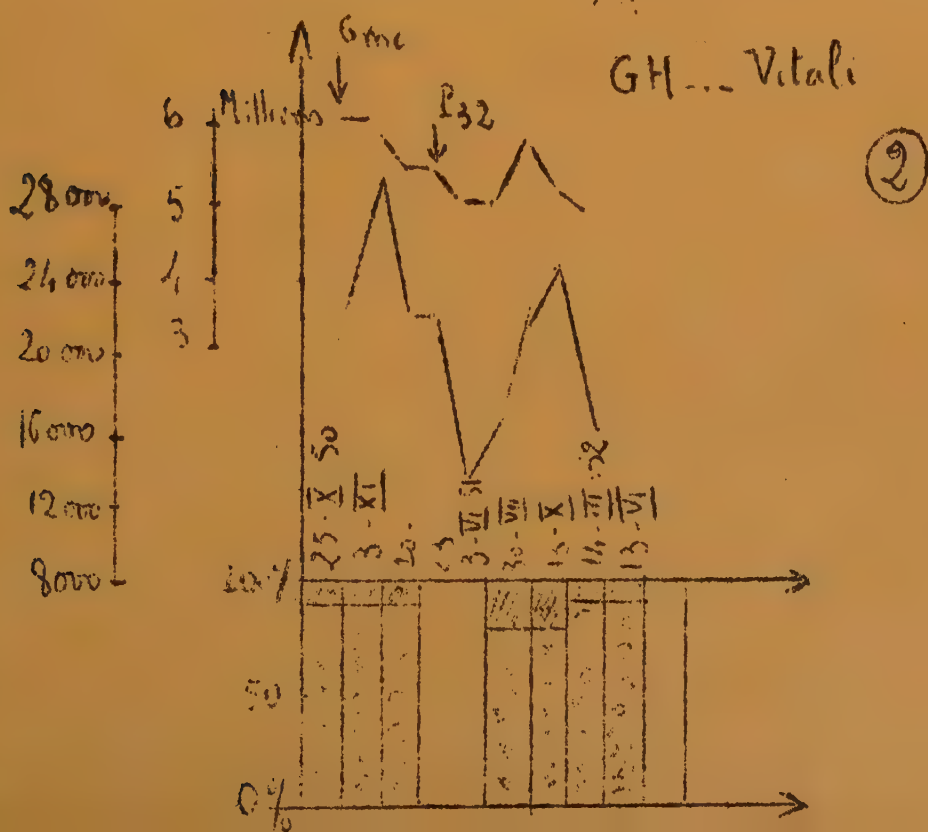
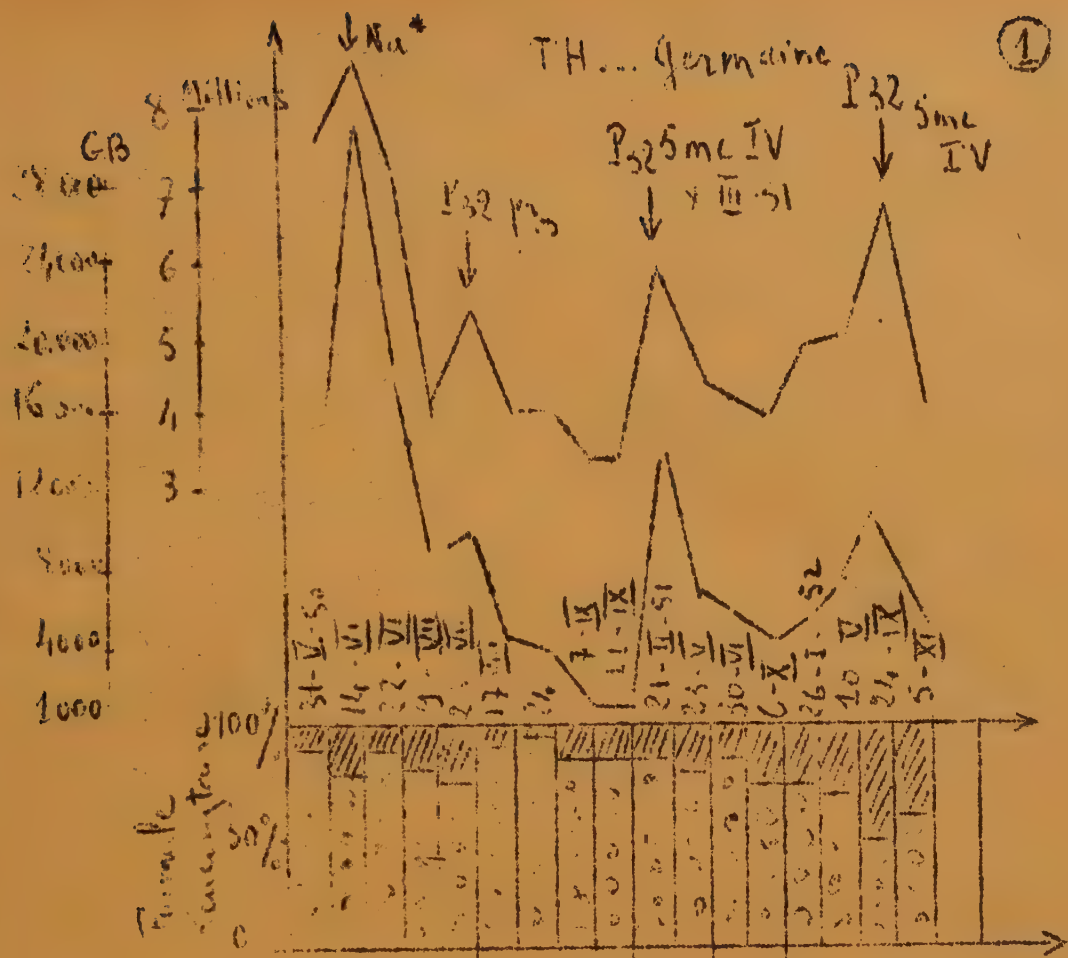
Hospitalisée dans le service du Docteur FAUVERT, elle reçoit le 23-7-50 une dose de P_{32} per os

le 21-2-51, l'état général de la malade est considérablement amélioré mais la rate déborde toujours de 4 travers de doigt le rebord costal et, après 5 mois d'amélioration, une rechute survient

le 8-III-51, la malade reçoit une deuxième dose de P_{32} : 5 mc I.V. qui amène à nouveau une disparition totale des symptômes subjectifs ainsi que de la splénomégalie.

Une deuxième rechute survient 18 mois après cette première piqûre de P_{32} et nécessite une 3^{me} dose de P_{32} : 5 mc sont injectés par voie I.V. le 25-9-52.

L'évolution hématologique : elle est superposable à l'histoire clinique comme en témoigne la courbe où sont notés les différents résultats des formules sanguines. Noter la leucopénie transitoire accompagnant une légère anémie après la première piqûre de P_{32} .



OBSERVATION 2 : GH... Vitali, 69 ans

Histoire clinique : On retrouve dans ses antécédents lointains de nombreuses hémorragies. Le diagnostic de polyglobulie est porté en 1942, par le Docteur ABRAMI et le malade est traité jusqu'en 1950 par la phénylhydrazine qui, plusieurs fois entraîne des accidents hématologiques graves nécessitant des transfusions.

A son entrée dans le service du Docteur FAUVERT le malade accuse une asthénie et un prurit important. L'érythrose est marquée. Le foie déborde de 2 travers de doigt le rebord costal et la rate de six. De plus, le malade présente une néphrite chronique associée avec une tension normale.

En Octobre et en Novembre 1950, il reçoit 6 mc de P₃₂ qui amènent une amélioration des troubles subjectifs et une diminution de la splénomégalie à 3 travers de doigt (13-6-52) les hémorragies ont cessé.

Evolution hématologique : le délai d'action du radio-phosphore fut de 16 jours. L'amélioration est durable depuis 19 mois malgré une leucocytose toujours notable à 15,200.

OBSERVATION 3 : Madame FA... 70 ans

Histoire clinique : Présente depuis 10 ans des hémorragies buccales à répétition. En 1945, apparaît une érythrose faciale qui va en augmentant progressivement.

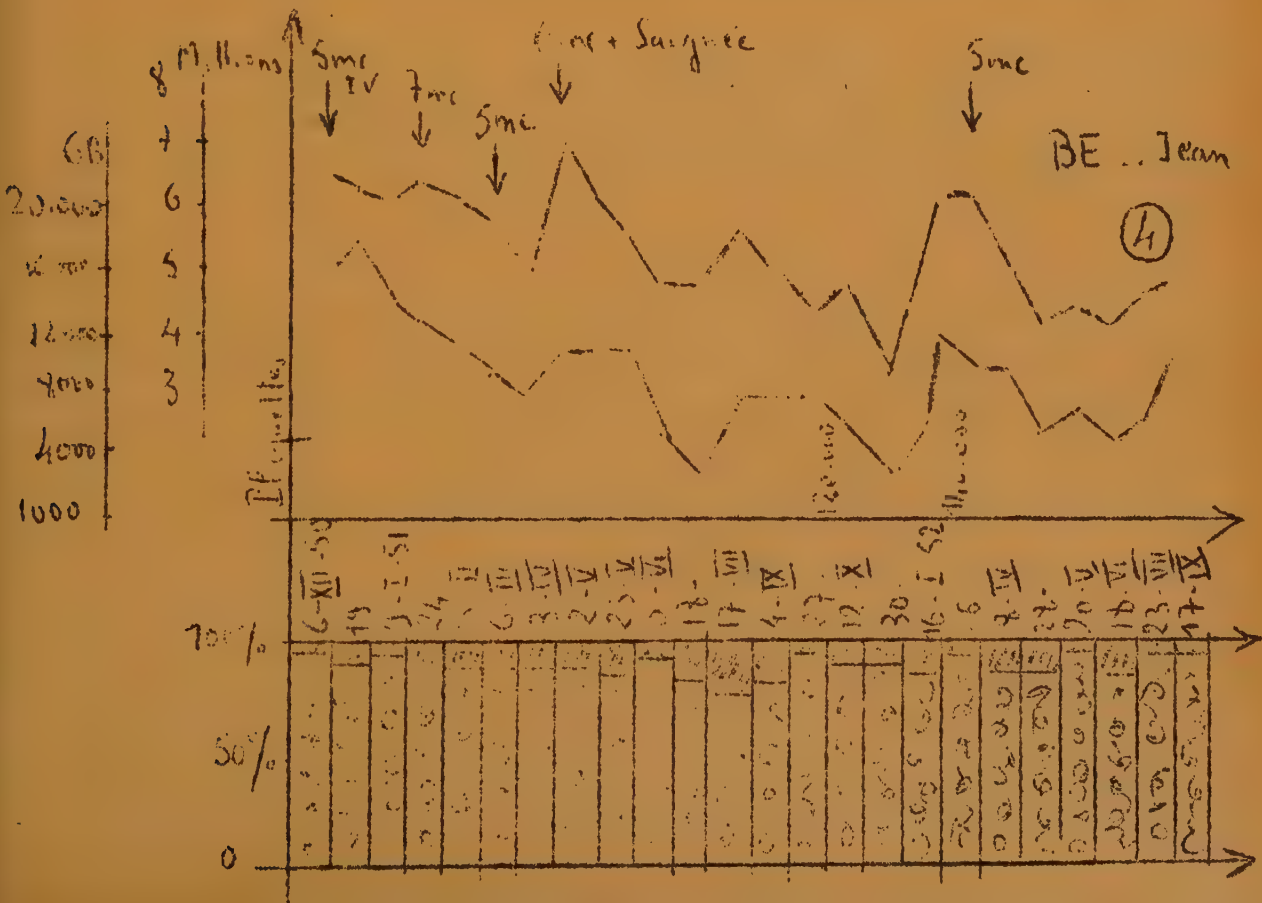
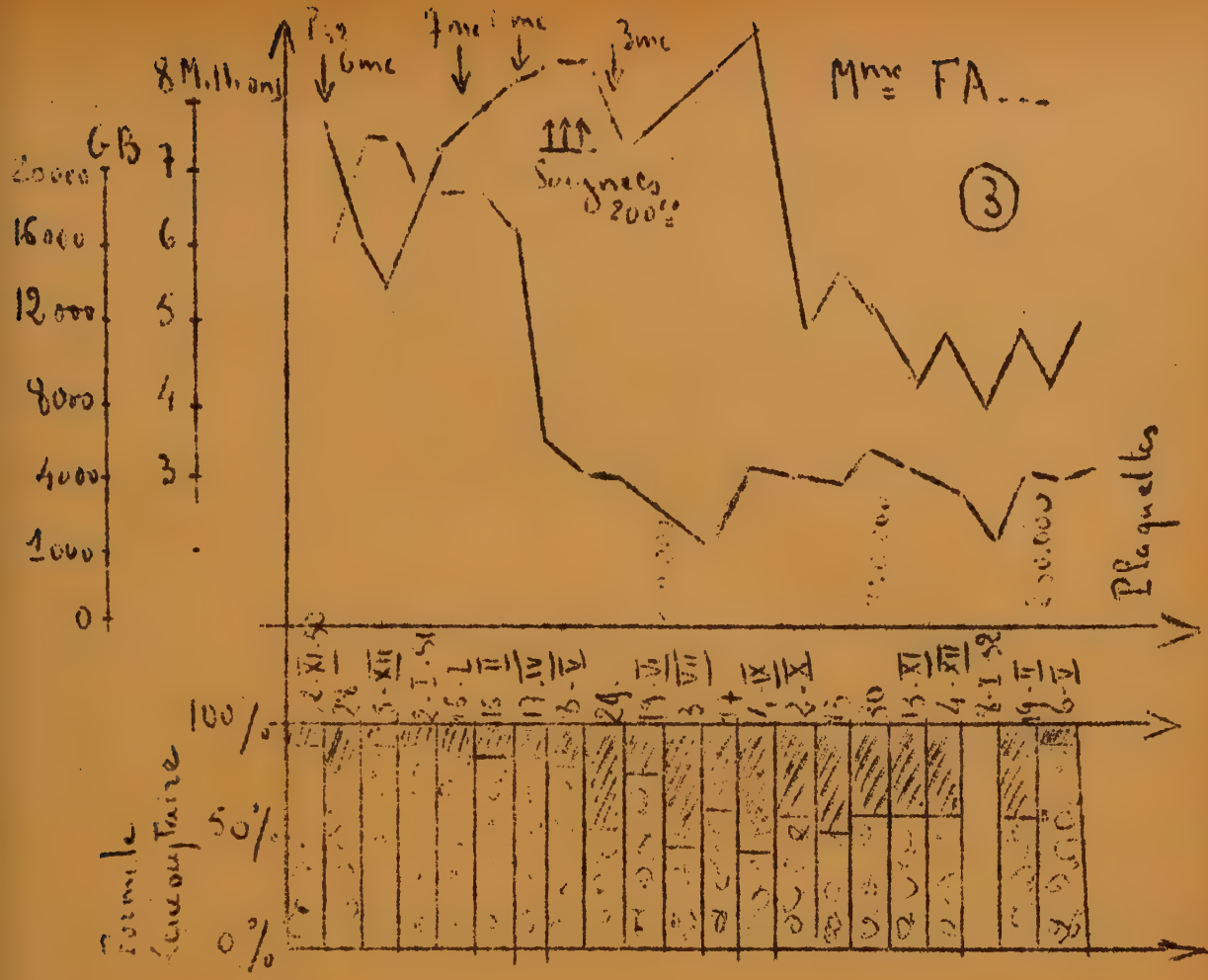
En 1947, hémiparésie gauche très transitoire en même temps qu'apparaissent des vertiges, de l'anorexie, des paresthésies et un amaigrissement.

En 1948, sur la constatation d'une splénomégalie, le diagnostic de maladie de Vaquez est posé. La malade est traitée par la phénylhydrazine sans aucune amélioration.

A son entrée dans le service du Docteur FAUVERT la malade présente toujours les mêmes symptômes. Le foie est normal mais la rate déborde de 6 travers de doigt le rebord costal. Elle n'a pas de prurit. Elle est traitée par le Radiophosphore à raison de 4 piqûres intra-veineuses ; le 21-IX-50 elle reçoit 6 mc., le 16-I-51, 7 mc., le 8-III-51, 6 mc, et le 29-V-51 3 mc.

A l'examen le 13-X-51, disparition totale des troubles subjectifs mais, par contre, le prurit est apparu depuis le début du traitement. La rate déborde encore le rebord costal de 2 travers de doigt. Le 6-V-52 l'amélioration persiste toujours, le prurit a disparu.

Evolution hématologique : la malade n'a réagi qu'après la 4me injection de P_{32} . Aussi 3 saignées de 200cc ont dû être pratiquées avant de pouvoir constater la réponse au Radio phosphore. L'amélioration indiscutable se maintient sans aucune rechute depuis 8 mois. Noter la réponse beaucoup plus précoce des G.B. au traitement radio-actif, ayant d'ailleurs entraîné une leucopénie à 1.200.



OBSERVATION 4 : BER.. Jean, 46 ans.

Histoire clinique : Le début de la maladie remonte en 1948 époque à laquelle le malade accuse des lipothymies. En Juin 1949, le Docteur MALLARME pose le diagnostic de maladie de Vaquez devant la numération et la splénomégalie. Le malade est alors traité par ankylostomothérapie et par radiothérapie splénique qui ne donne aucun résultat puisque la rate continue d'augmenter de volume et, finalement, le malade fait un infarctus splénique.

Il est traité alors par la phénylhydrazine qui abaisse le taux des globules rouges de 9 millions à 6 millions mais la rate augmente toujours de volume pour atteindre un débord de 6 travers de doigt du rebord costal quand le malade entre dans le service du docteur FAUVERT. Il présente, de plus, des lipothymies, des paresthésies, une asthénie marquée mais, par contre, l'érythrose est fort légère.

Il reçoit, le 6 décembre 1950, 5 mc de P_{32} intra-veineux

Le 24 Janvier 1951, une deuxième dose de 7 mc et enfin 5 mc le 6 Mars mais complétées par 6 mc le 2 mai, suivies d'une saignée.

En novembre l'amélioration est déjà très nette pour les symptômes subjectifs et la rate ne dépasse que de 2 travers de doigt le rebord costal. Au mois de Janvier 1952, tous les symptômes ont disparu et la rate n'est plus palpable. Mais une rechute survient et le 28-IV-52 le malade reçoit à nouveau 5 mc.

Evolution hématologique : Il a fallu 4 injections de P_{32} (23 mc) pour obtenir une rémission satisfaisante qui a duré 10 mois. Puis est survenue une rechute et, depuis la dernière dose de P_{32} , l'amélioration se poursuit depuis 6 mois.

OBSERVATION 5 : M... Henri, 68 ans

En 1946 apparition de vertiges, crampes dans les mollets prurit ainsi que d'une érythrose faciale progressivement croissante. Le diagnostic de polyglobulie vraie est posé quelques mois après l'apparition de ces symptômes et le malade est traité par des saignées répétées sans aucun résultat.

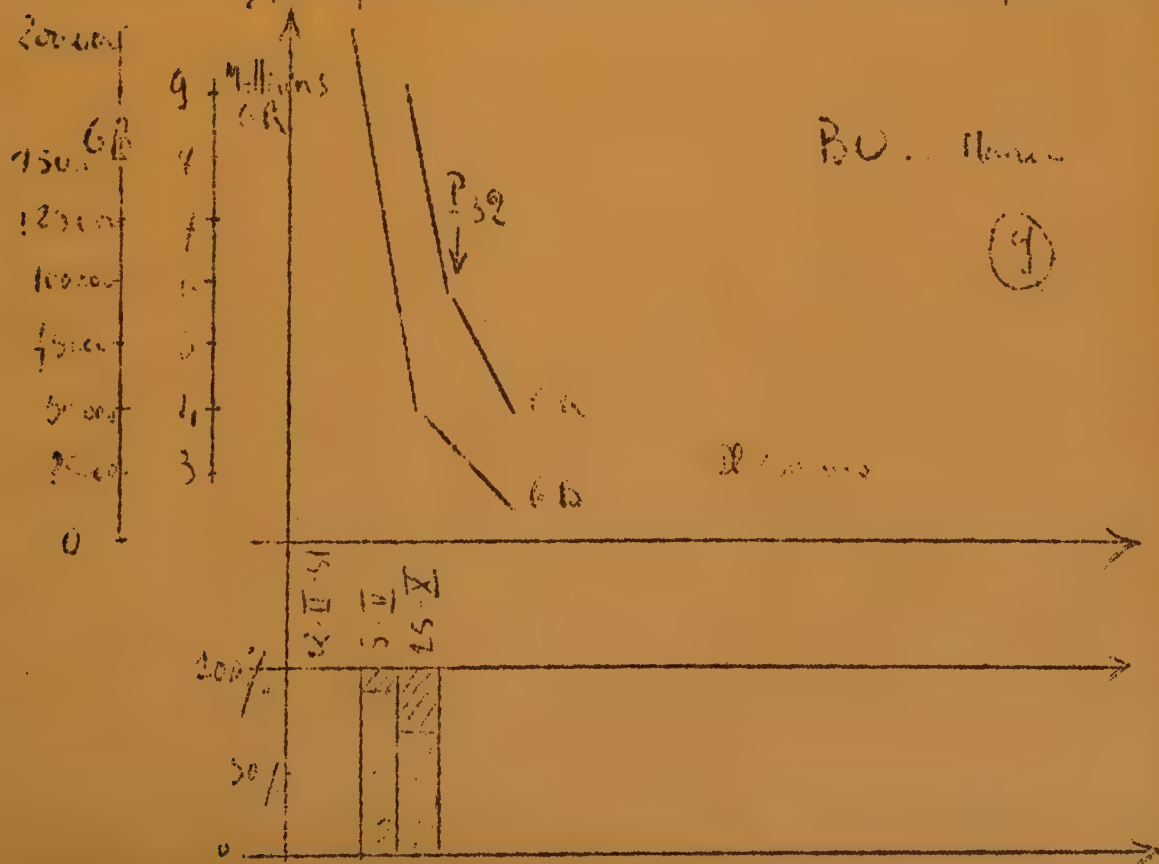
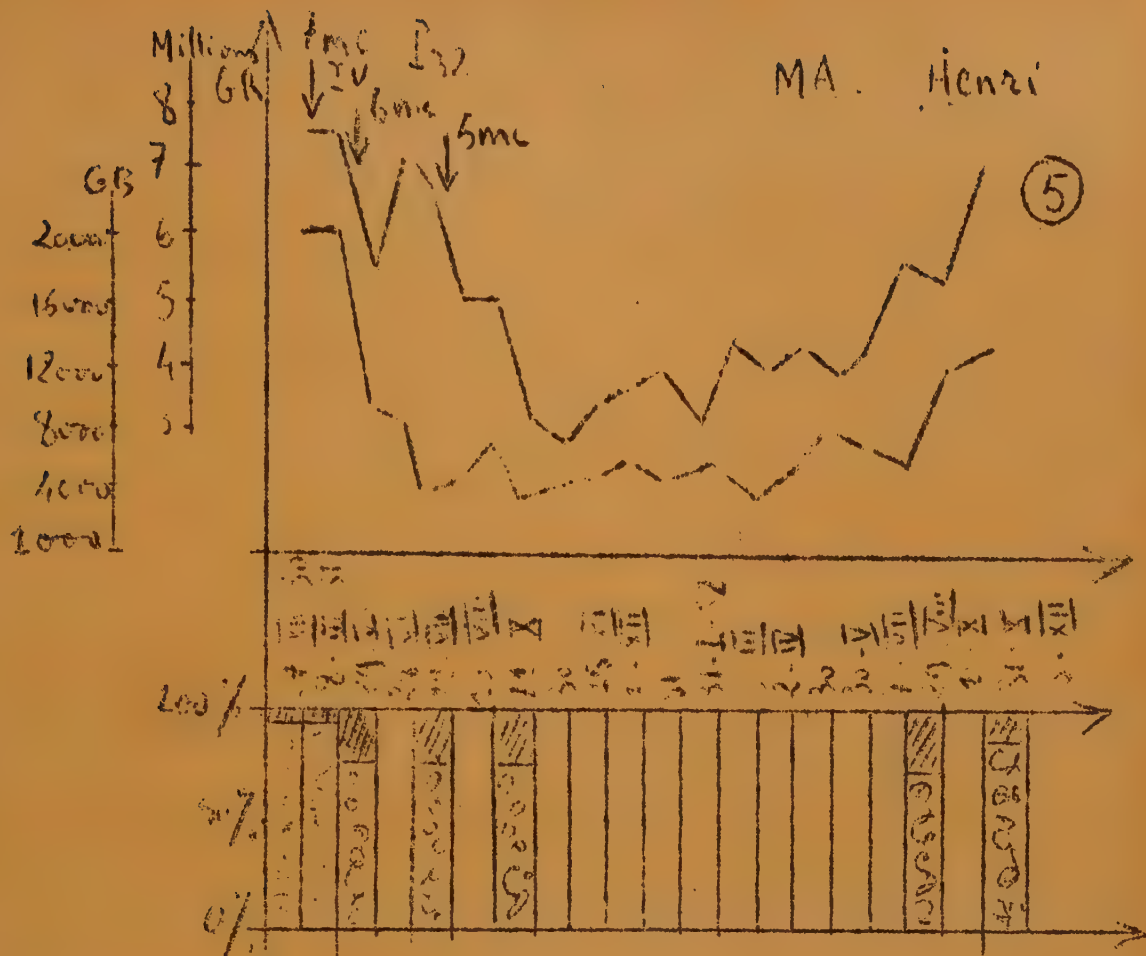
En 1948, des séances de radiothérapie splénique amènent une amélioration transitoire de 1 mois.

Le malade entre dans le service du Docteur FAUVERT en 1951. Il présente un prurit intense, des paresthésies au niveau des membres, des lipothymies et une érythrose accentuée. Le foie et la rate sont normaux.

Le malade reçoit une première injection de P_{32} le 10 Janvier 1951 (7 mc) Puis 2 nouvelles injections le 8-III-51 (6 mc) et le 12-VII (5 mc)

Le 11 Octobre, le prurit avait cédé totalement ainsi que tous les autres signes subjectifs. Le malade revu le IV-52 présente à nouveau du prurit et une érythrose légère réapparaît en Septembre 52.

Evolution hématologique : Il a fallu 3 injections de P_{32} (18 mc) pour obtenir une rémission satisfaisante qui s'est maintenue 13 mois. Actuellement le malade est en pleine rechute. Noter l'anémie due au traitement, avec une chute parallèle mais moindre du taux d'hémoglobine qui, ensuite, dépasse les 100 o/o lors de la rechute.



OBSERVATION 6 : CA... Suzanne, 55 ans.

Histoire clinique : Jusqu'en 1941, la malade est en bonne santé. A cette époque apparaissent des picotements intermittents des orteils cédant à l'aspirine et qui sont mis sur le compte d'une circulation veineuse défectueuse avec varices.

En novembre 1947, la malade fait un érysipèle aigu de la face qui se guérit bien mais qui récidive en 1948 au mois d'avril. A la suite de cette rechute, le visage reste hypercoloré. La malade y voit une suite normale de son érysipèle. A cette époque on note encore un point de côté gauche intermittent. En décembre, elle consulte un ophtalmologiste pour baisse de la vision.

En Mai 1949, un médecin frappé par l'érythrose croissante l'adresse au Professeur CHEVALLIER. A l'examen, le 11 mai on note une asthénie et un amaigrissement sensible, des douleurs des extrémités distales des membres inférieurs à type d'érythromélgie débutant par des picotements et un engourdissement du bout des orteils qui gagne peu à peu le pied, puis le genou, avec une sensation de gonflement très pénible. Il suffit d'un comprimé d'aspirine pour calmer la douleur pendant 48 heures environ, puis elle reparait et cède à nouveau à l'aspirine que la malade prend donc régulièrement tous les 2 jours. Sa vue baisse de plus en plus et elle se plaint de céphalées ; on note une érythrose marquée de la peau et des muqueuses ;

le foie est normal, la rate déborde de 3 travers de doigt le rebord costal. Tension normale à 15/9, on sent un gros rein indolore dans la fosse iliaque droite. Nombreuses varices au niveau des jambes avec un petit ulcère variqueux à droite ;

Le 16 Mai la malade reçoit 0,25 mc de P_{32} dans un solvant retard le Subtosan. Le 20 Mai, les signes cliniques sont identiques mais la malade transpire à la moindre émotion. A l'avant bras droit et à la cuisse gauche sont apparues quelques pétéchies

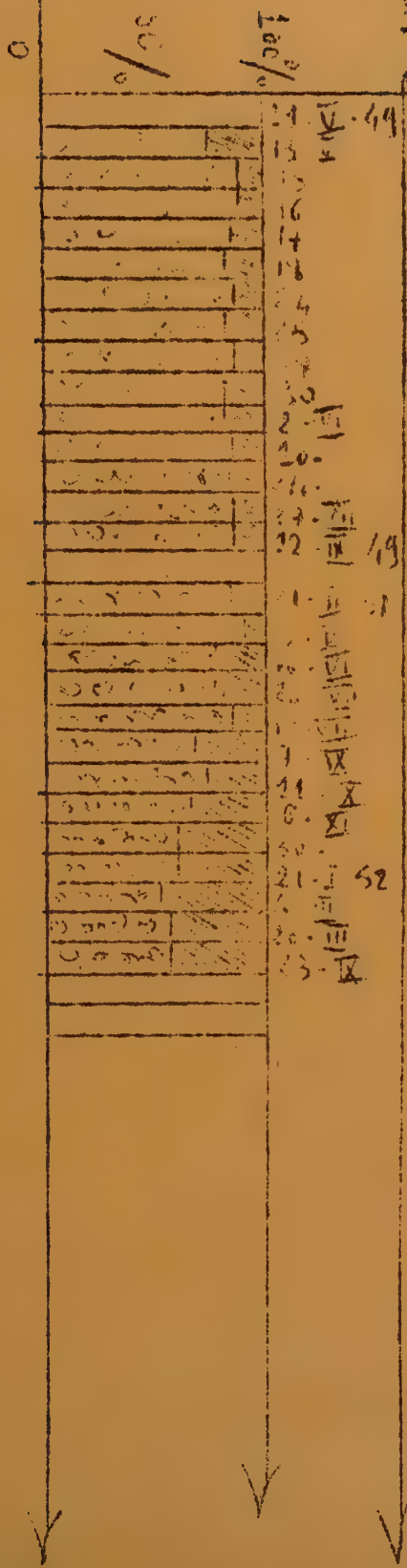
Le 28 mai, elle reçoit une nouvelle injection de P_{32} : 0,20 mc toujours diluée dans du subtosan.

A la date du 24 Juin, les pétéchies ont disparu. La vue est redevenue normale. La rate dépasse de 2 travers de doigt le rebord costal. L'érythrose s'éclaire ; la céphalée diminue. La malade présente toujours des crises sudorales impressionnantes.

Le 27 Juillet nouvelle injection de P_{32} : 0,07 mc

10000
 12000
 14000
 16000
 18000
 20000

10000
 12000
 14000
 16000
 18000
 20000



CA - Sugarcane
 6

From Sugarcane, CR* 1/100

Le 12 Septembre : tous les signes cliniques ont disparu sauf les algies qui persistent et une légère érythrose. La rate ne déborde plus que de 1 travers de doigt.

Pendant toute cette période par contre, l'évolution hémato-
logique est loin de suivre l'évolution clinique puisque le
taux des G.R. qui s'élevait à 9 millions avant la première
injection de P₃₂ (avec 22.000 G.B.) n'est encore que de 7 mil-
lions le 12 Septembre (avec 14.400 G.R.), cette malade est un
des cinq cas traités par le Pr CHEVALLIER en 1949 au moment
où l'approvisionnement en P₃₂ était très aléatoire et où les
doses administrées relevaient de l'empirisme, du moins en
France. BLUM dans sa thèse parue la même année rapporte les
observations des autres sujets et il conclut quant à cette ma-
lade à un recul insuffisant pour juger de l'efficacité du P₃₂
ainsi qu'aux doses insuffisantes employées.

Nous avons revu la malade dans le service du Dr FAUVERT
en mai 1951, en novembre 1950 l'asthénie, la céphalée et
l'érythrose étaient réapparues ; elle présente quelques lipo-
thymies, le foie est toujours normal mais la rate déborde
maintenant de 4 travers de doigt. Le 5 mai on injecte 3 mc
de P₃₂ associés à 2 mc portées par des globules rouges marqués
pour déterminer la masse sanguine (7 l. 160). Un mois après
nouvelle injection de P₃₂ complétée au mois d'octobre par une
3^{me} piqûre de 7 mc qui amène une grosse amélioration subjective

La rate déborde à peine le rebord costal.

Evolution hématologique : Il a fallu 3 injections de P₃₂
pour obtenir une rémission qui se maintient 8 mois, nous
avons ajouté à notre courbe, les données extraites de la thèse
de BLUM lors du traitement de la malade en 1949, dans le ser-
vice du Dr CHEVALLIER à Broussais, par le radiophosphore.

OBSERVATION 7 : PLA... Hélène, 61 ans

Histoire clinique : La maladie a débuté en 1926 par une érythrose faciale et une splénomégalie accompagnant un taux de globules rouges de 7 millions. De 1926 à 1930, la malade n'est pas traitée.

En 1931, 15 séances de radiothérapie splénique font décroître légèrement le volume de la rate.

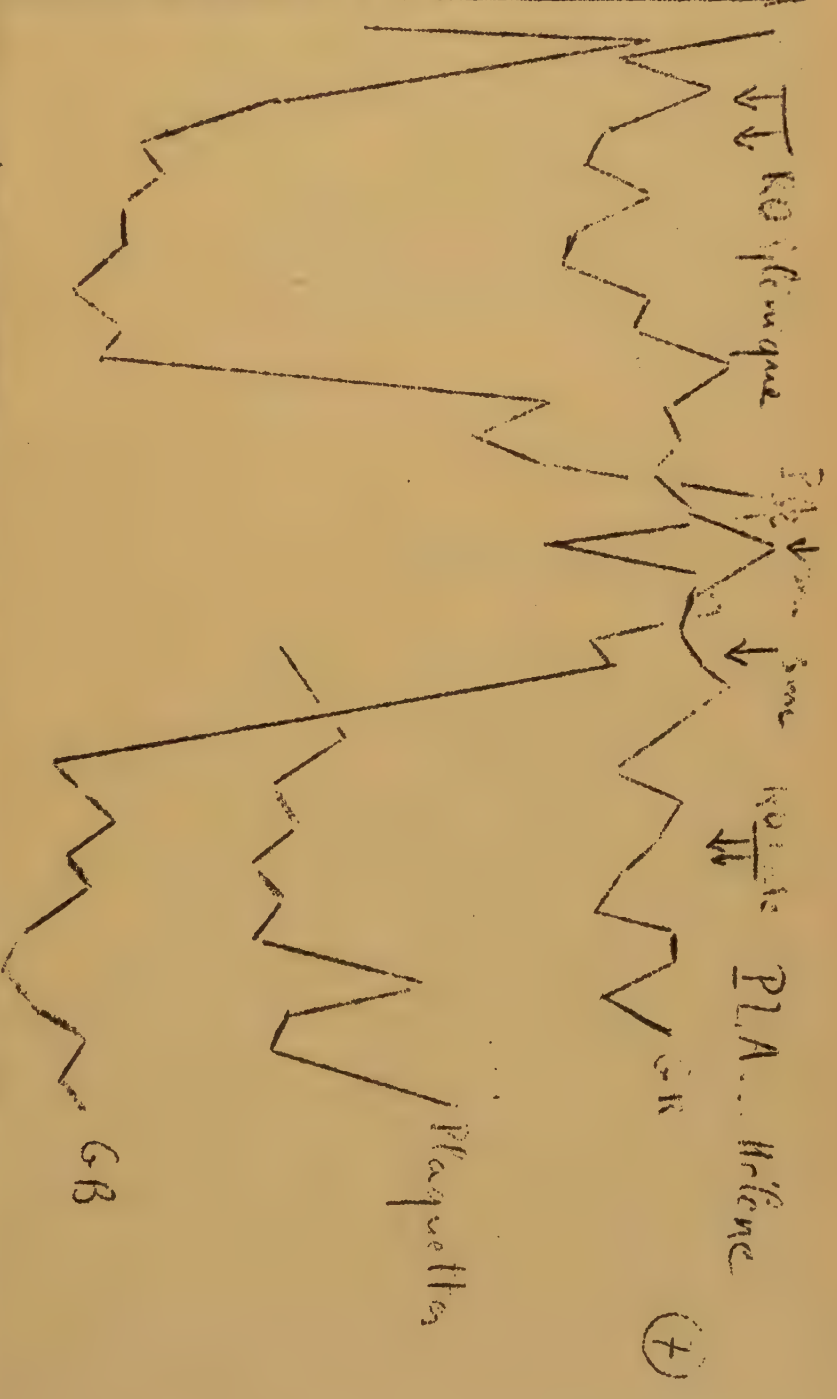
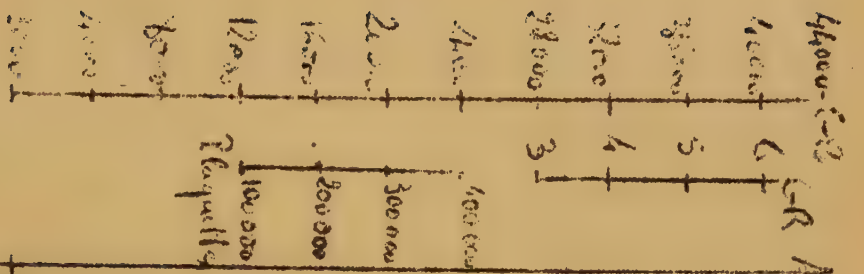
De 1931 à 1950, l'état de la malade reste inchangé. Elle est suivie par le Docteur AUBERTIN et est traitée par la lipo-splénine. En 1951, le volume de la rate recommence à croître et la malade entre dans le service du Docteur FAUVERT au mois de mai :

Elle présente une érythrose marquée, des paresthésies au niveau des membres inférieurs, une asthénie importante avec retentissement psychique assez marqué, des céphalées, des hémorragies buccales. La rate est énorme et déborde dans la fosse iliaque droite. Le 5-5-51, elle reçoit 3 cmc de P_{32} par voie intra-veineuse associées à 2 mc portées par des globules rouges marqués au P_{32} pour déterminer la masse sanguine.

Au 30 Juin, on note une amélioration sensible de l'état général, la splénomégalie a diminué : la rate est revenue dans l'hypochondre gauche mais déborde encore de 15 cm le rebord costal. La malade reçoit une deuxième dose de P_{32} le 30-6-51 (5 mc I.V.). En Octobre 51, la malade va très bien. Tous les symptômes subjectifs ont disparu ainsi que l'érythrose. La rate n'a pas bougé. Elle est fixée, dure, fibreuse. En novembre, le docteur MALLARME prescrit 4 séances de 200 r. sur la région splénique, ce qui amène une diminution légère du volume de la rate.

Actuellement la malade se porte toujours très bien mais garde une splénomégalie débordant de 2 travers de doigt le rebord costal.

Evolution hématologique : 10 mc de P_{32} ont amené une amélioration durable qui se maintient depuis 17 mois. Peu de modifications dans le taux des plaquettes qui oscille entre des valeurs normales. Noter la leucopénie transitoire ainsi que la légère anémie (mais rôle de la radiothérapie !). La



21	VI	21
30	VII	30
31	VIII	31
32	IX	32
33	X	33
34	XI	34
35	XII	35
36	I	36
37	II	37
38	III	38
39	IV	39
40	V	40
41	VI	41
42	VII	42
43	VIII	43
44	IX	44
45	X	45
46	XI	46
47	XII	47
48	I	48
49	II	49
50	III	50
51	IV	51
52	V	52
53	VI	53
54	VII	54
55	VIII	55
56	IX	56
57	X	57
58	XI	58
59	XII	59
60	I	60
61	II	61
62	III	62
63	IV	63
64	V	64
65	VI	65
66	VII	66
67	VIII	67
68	IX	68
69	X	69
70	XI	70
71	XII	71
72	I	72
73	II	73
74	III	74
75	IV	75
76	V	76
77	VI	77
78	VII	78
79	VIII	79
80	IX	80
81	X	81
82	XI	82
83	XII	83
84	I	84
85	II	85
86	III	86
87	IV	87
88	V	88
89	VI	89
90	VII	90
91	VIII	91
92	IX	92
93	X	93
94	XI	94
95	XII	95
96	I	96
97	II	97
98	III	98
99	IV	99
100	V	100

[The page contains faint, illegible markings and bleed-through from the reverse side.]

réponse des globules blancs est particulièrement impressionnante, le taux passant en 14 j. de 34.000 à 4000. Un résultat analogue avait été obtenu avec les premières séances de Radiothérapie : chute des globules blancs de 35.000 à 4.000. La rémission pour la formule rouge ayant duré semble-t-il, malgré des pointages assez éloignés les uns des autres, 20 ans pendant que peu à peu remontait le taux des globules blancs.

Enfin, l'hémoglobine fut toujours inférieure à 100 o/o accompagnant la chute à la normale des gl. rouges avec hyperchromie.

OBSERVATION 8 : CO... Arthur, 56 ans

Histoire clinique : en 1918, le sujet est opéré pour blessure de guerre : splénectomie.

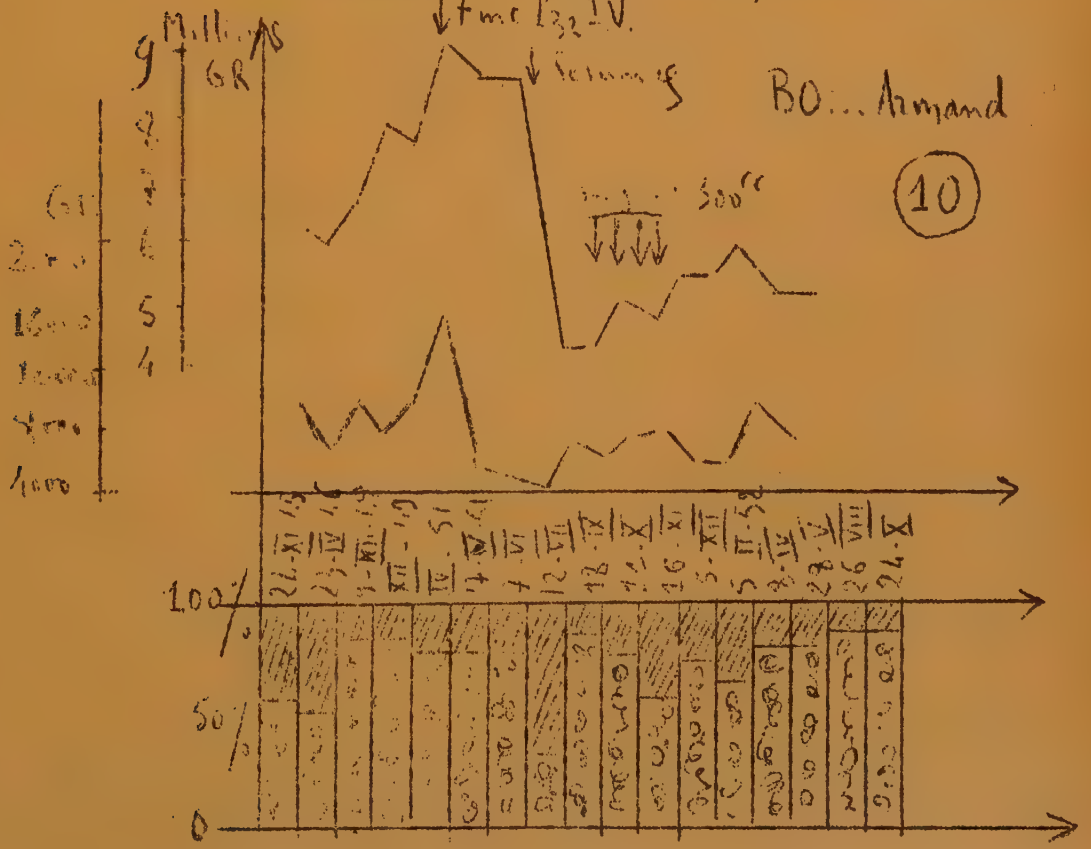
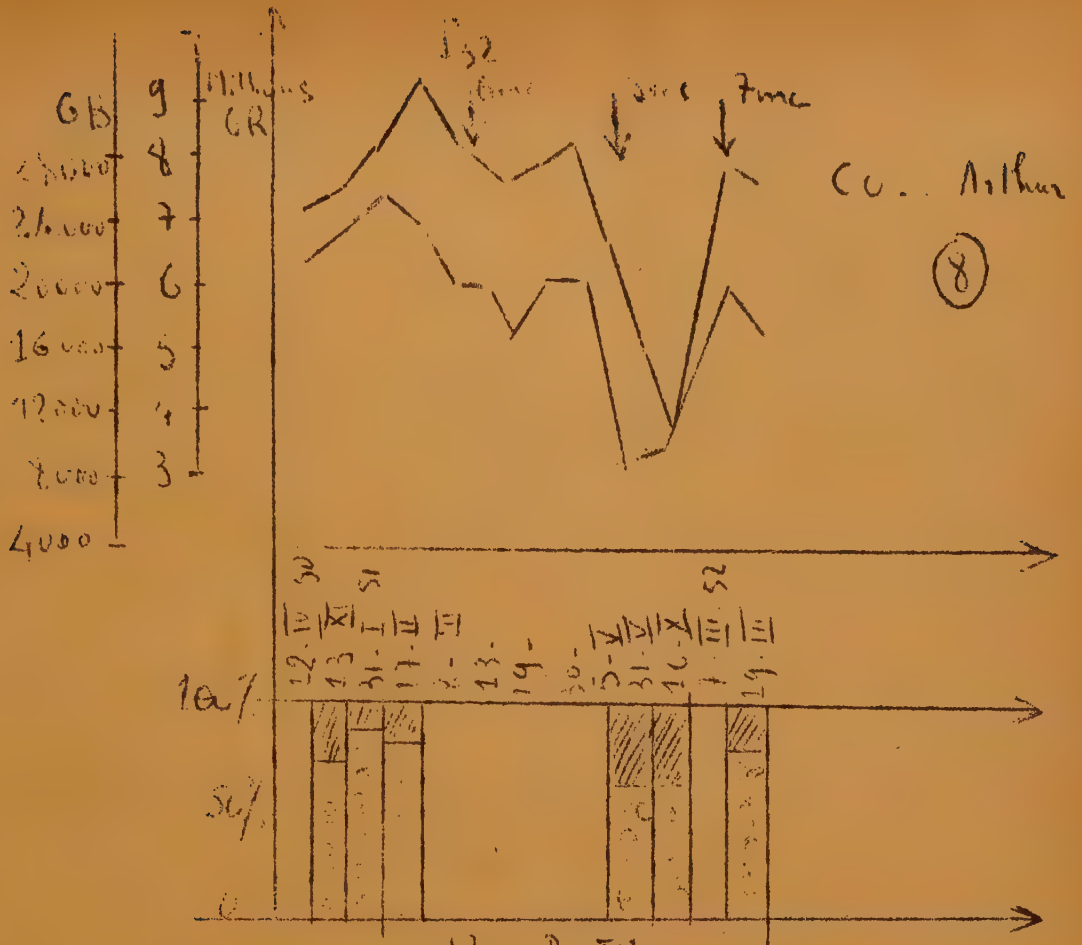
En mars 1950, il est hospitalisé pour polynévrite des membres inférieurs d'origine éthylique problématique.

En avril de cette même année, le diagnostic de polyglobulie est posé devant l'érythrose et la formule sanguine. Il entre dans le service du Docteur FAUVERT au début de l'année 1951 : il présente des paresthésies des membres inférieurs, une asthénie importante et une érythrose nette.

Il reçoit 6 mc de P_{32} le 8 mars 1951 et deux mois plus tard à nouveau 5 mc I.V. de radiophosphore. L'amélioration est nette, portant sur tous les symptômes de la maladie.

Mais une rechute nécessite une 3^{me} injection de P_{32} le 7-3-52.

Evolution hématologique : 11 mc ont amené une rémission très satisfaisante qui a duré 6 mois. Actuellement le malade est en pleine rechute et a reçu à nouveau 7 mc.



OBSERVATION 9 : BOU... Marie, 72 ans

Histoire clinique : la maladie débute en 1949 par des vertiges, de l'anorexie, de l'asthénie et une érythrose.

En février 1951, à l'occasion d'une grippe, on découvre une splénomégalie et la formule sanguine donne 9 millions de globules rouges et 200.000 globules blancs, on pense à une érythroleucose et la malade est hospitalisée chez le docteur AZERAD où des ponctions sternalles éliminent la leucémie.

Elle entre dans le service du docteur FAUVERT en mai 1951 : elle présente des lipothymies, de l'asthénie et une érythrose franche.

La rate déborde largement le rebord costal (5 travers de doigt).

Le 5 Mai elle reçoit une injection de P_{32} qui amène la régression totale de tous les symptômes. La rate déborde de 3 travers de doigt encore au mois d'octobre 51. La malade n'a plus été suivie depuis ce moment.

Evolution hématologique : Il est difficile de conclure au sujet de l'action du P_{32} , la chute des G.B. et des G.R. ayant été spontanément amorcée avant l'injection.

OBSERVATION 10 : BO... Armand, 66 ans

Histoire clinique : Le diagnostic de polyglobulie primitive est posé en 1945 devant l'érythrose, les vertiges, l'asthénie, l'anorexie, les paresthésies des membres inférieurs et une splénomégalie.

Jusqu'en 1951, le malade est traité par des saignées. Les troubles subjectifs augmentent malgré tout.

Le malade entre dans le service du Docteur FAUVERT au mois de mai 1951, les paresthésies, les lipothymies, l'asthénie et l'érythrose sont les signes majeurs. La rate déborde de 1 travers de doigt le rebord costal. Le malade reçoit 7 mc de P_{32} dans les veines., le 17 mai et, 2 mois après, une simple injection de sérum physiologique.

L'amélioration de tous les signes cliniques de la maladie (sauf quelques vertiges) est totale et la rate n'est plus palpable, pendant le mois d'Octobre et Novembre on pratique une

saignée de 300 gr toutes les semaines.

Le 24-8-52, l'amélioration persiste toujours.

Evolution hématologique : 7 mc de P₃₂ ont suffi pour stabiliser le malade pendant 14 mois.

OBSERVATION 11 : GA... Isabelle, 63 ans

Histoire clinique : Présente depuis 20 ans, une érythrose faciale et des sensations de fourmillements dans les doigts.

En mai 1951, survient une hémiparésie gauche en même temps qu'apparaissent des vertiges et que l'érythrose s'accroît. De plus, la malade présente des hémorragies buccales et sous-cutanées.

Elle est hospitalisée dans le service du Docteur FAUVERT c'est une soléreuse artérielle hypertendue (T.A. 20/8) elle présente un souffle systolique à l'auscultation du cœur et au fond d'oeil des signes manifestes d'hypertension, il s'agit donc d'un syndrome de Geisböck. Elle reçoit le 10 Juin une injection de P₃₂.

Le 8-XII-51 : la malade ne présente plus aucun symptôme de maladie de Vaquez, et ne garde aucune séquelle de son hémiparésie gauche ; seuls persistent quelques vertiges.

Evolution hématologique :

7 mc de P₃₂ ont amené une amélioration totale et durant depuis 6 mois.

OBSERVATION 12 : LE... Emilie, 66 ans

Histoire clinique : Le diagnostic de maladie de Vaquez est posé en 1950 devant l'asthénie, un amaigrissement important de 30 kg, des hémorragies buccales et sous-cutanées répétées l'érythro-cyanose, et la formule sanguine (8 millions de G.R.) La malade est hospitalisée en mars 1950 chez le Docteur RAVINA. La radiothérapie splénique et l'irradiation des épiphyses des membres inférieurs n'amènent aucun résultat.

En Octobre, la malade est de nouveau hospitalisée pour un traitement par l'ankylostome qui amène une chute des globules rouges à 6 millions. Au mois de Juin, elle est hospitalisée dans le service du Docteur BERTRAND FONTAINE pour une thrombose veineuse du membre inférieur gauche, puis elle est transférée en Juillet dans le service du Docteur FAUVERT : elle présente un prurit très intense, de l'asthénie, des hémorragies buccales et une érythrose légère. La rate déborde de 6 travers de doigt le rebord costal. Le 31 aout elle reçoit 5 mc de P_{32} par la voie buccale et 1 mois après une deuxième dose de 6 mc per os. La malade est revue en décembre : tous les signes cliniques se sont amendés sauf le prurit qui persiste aussi violent qu'auparavant. La rate déborde à peine le rebord costal. Le 8-III-52, la malade toujours très améliorée présente encore un prurit intense. Peut être l'échec du P_{32} sur ce symptôme peut s'expliquer ici par le fait que le prurit est dû à l'ankylostomothérapie ?

Evolution hématologique : 11 mc per os de P_{32} amènent une amélioration franche de la série rouge. Par contre, la chute des G.E. est importante mais non suffisante, la leucocytose persistant à 14.000 avec 94 o/o de polynucléaires. La rémission dure depuis 7 mois.

OBSERVATION 13 : COU... Jacques, 66 ans

Histoire clinique : En septembre 1949, le malade remarque un amaigrissement important de 10 Kg avec céphalées, douleurs et crampes dans les membres inférieurs. La polyglobulie est découverte par hasard lors d'un examen préopératoire, le malade souffrant d'une cholécystite calculueuse chronique. Cependant, dès 1945, le diagnostic avait été soulevé en présence d'un volumineux hématome traumatique de la fesse.

Depuis 1949, de nombreux hématomes sous-cutanés se forment au moindre choc. En 1950, au mois d'octobre, survient une abondante hémorragie buccale après avulsion dentaire qui dura assez longtemps.

27 séances de radiothérapie thoracique et splénique n'apportent aucun résultat. Le malade entre dans le service du Docteur FAUVERT en Octobre 1951 : il présente des paresthésies de l'asthénie, de la céphalée, une érythrose marquée. Le foie déborde le rebord costal de 2 travers de doigt et la rate de 6 travers.

Le 25-X-51, le malade reçoit 6 mc intra-veineuses de P_{32}

Disparition presque totale des symptômes subjectifs à la date du 7 Mai 52, mais le foie déborde encore la dernière côte de 1 travers de doigt et la rate, fixée, dure, scléreuse, reste à 3 travers du rebord costal. Le malade revu le 3 Février 53 présente une reprise des paresthésies au niveau de son pouce gauche. La rate garde toujours le même volume.

Evolution hématologique : 6 mc amènent une amélioration franche mais après un délai assez long de 6 mois, courbe Hb parallèle à celle des G.R.

Actuellement, le malade rechute et une nouvelle injection de P_{32} devra être faite. L'amélioration après la première dose de P_{32} a donc duré 7 mois.

OBSERVATION 14 : OU... Louis, 44 ans

Histoire clinique : Le malade est gastrectomisé en 1937 pour ulcus, grand fumeur il avoue un caféisme accentué (1 litre par jour) et depuis l'âge de 40 ans il boit 2 à 3 litres de vin par jour.

En Janvier 1950, à la suite d'une appendicectomie apparaît une asthénie, des vertiges, des paresthésies des membres une cyanose des pieds et des mains, une érythrose faciale.

En septembre il est hospitalisé à Nancy dans le service du Docteur ABEL où l'on pose le diagnostic de polyglobulie avec un taux de globules rouges de 8 millions. 40 séances de radiothérapie sur le thorax et la rate ne donnent aucun résultat. Il fait à ce moment une thrombose artérielle de l'orteil gauche.

En novembre apparaît une claudication intermittente à la marche, accompagnant une douleur permanente dans le mollet gauche et 2 crises précordiales de type angineux qui nécessitent son hospitalisation à Nancy à nouveau où on le traite par des infiltrations du sympathique lombaire, de la novocaïne intra-artérielle et du Priscol avec peu de résultats.

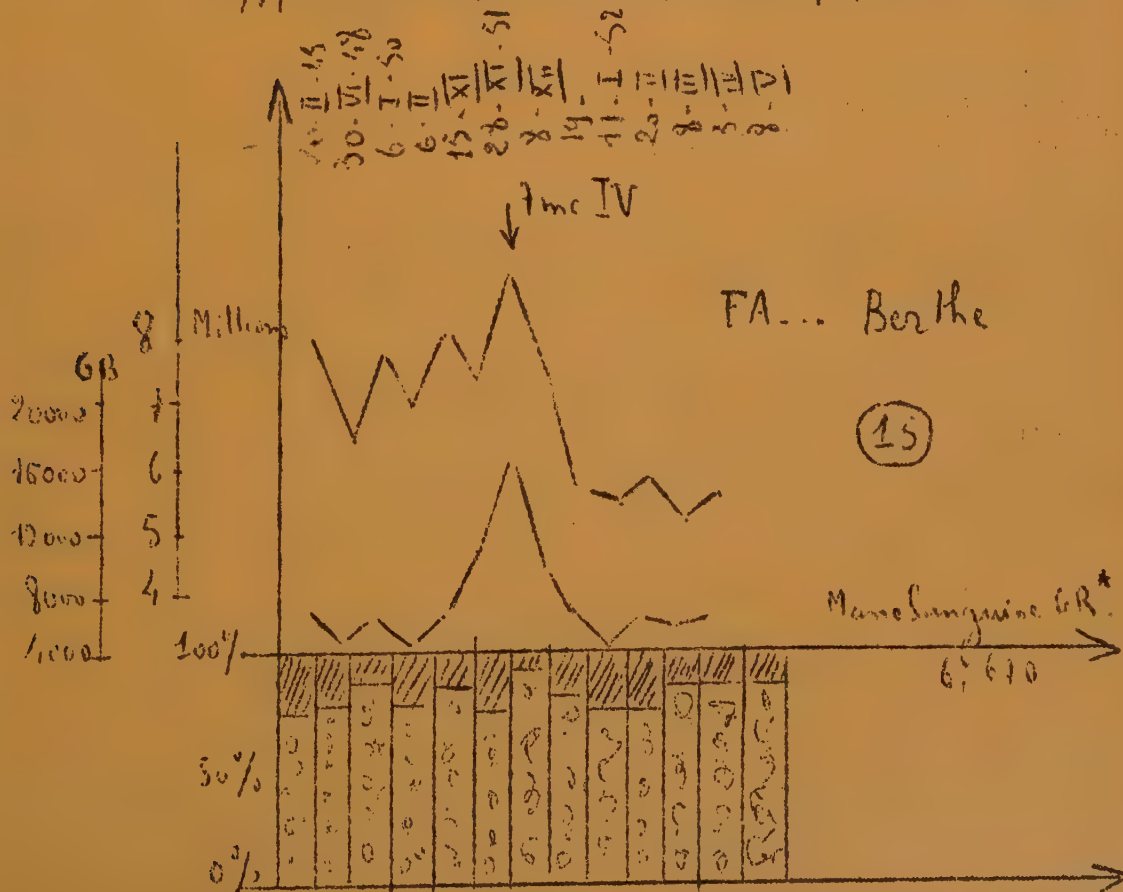
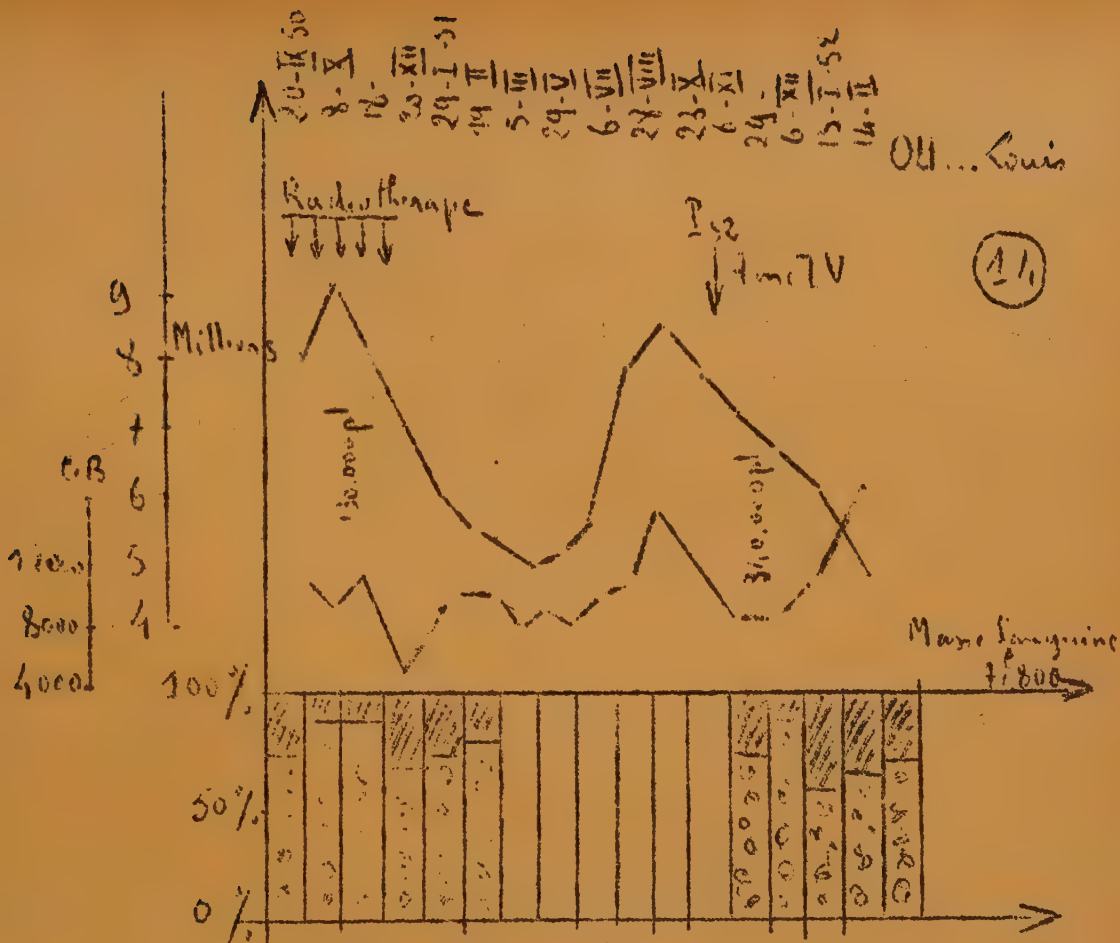
On note à cette époque encore deux phases d'incoagulabilité du sang (T.C. 53' et 45').

De octobre à décembre on pratique 6 séances de radiothérapie de 10 r par semaine qui donnent un résultat nul.

En Janvier 1951, le malade est hospitalisé à Tenon dans le service du Docteur BOUSSER, grâce à un traitement à l'héparine (400 mg par jour pendant 3 semaines) le malade est légèrement amélioré et repart à Nancy.

En avril, toujours à Nancy, 2 implantations de placenta améliorent nettement son artérite.

En octobre, il est à nouveau amélioré à Nancy pour une douleur intolérable de l'orteil gauche. De là il est envoyé à Tenon chez le docteur BOUSSER et entre dans le service du docteur FLUVERT le 5 décembre : il présente des paresthésies des membres, des accès lipothymiques, de l'asthénie, une certaine irritabilité. L'érythrose est marquée. Le foie et la rate sont normaux. Le 8 Décembre 1951, il reçoit 7 mc de P₃₂ par voie intraveineuse, on note par la suite la disparition des symptômes subjectifs (sauf des paresthésies) et de l'érythrose.



Evolution hématologique : le Phosphore Radioactif paraît avoir agi rapidement en un délai de 3 mois. Par contre, le taux des globules blancs est en pleine ascension, on ne peut savoir combien de temps s'est poursuivie l'amélioration, le malade ayant été perdu de vue.

Noter l'évolution de la radiothérapie sur la formule malgré le manque d'amélioration clinique concomitant.

OBSERVATION 15 : FA... Berthe, 58 ans

Histoire clinique : le début de la maladie paraît remonter en 1940, brusquement après une grande frayeur et coïncidant avec une aménorrhée.

L'érythrose de la face et des extrémités est prononcée. La malade accuse de la céphalée, des paresthésies, un prurit intermittent localisé à la plante des pieds, des vertiges et quelques épistaxis.

En 1941, le diagnostic de maladie de Vaquez est posé et la malade est traitée par la radiothérapie splénique à diverses reprises jusqu'en 1949.

Elle entre dans le service du Docteur FAUVERT à la fin de l'année 51, elle présente toujours les symptômes signalés plus haut. Sa tension artérielle est de 21-14, le foie déborde de 2 travers de doigt le rebord costal et la rate de 1 travers seulement.

Le 8-XII-51, la malade reçoit 7 mc de P₃₂ I.V.

Evolution hématologique : amélioration manifeste de la formule se maintenant depuis 4 mois ; diminution parallèle du taux de l'Hb avec retour de la V.G. de 0,67 à 1.

OBSERVATION 16 : PA... Louis, 51 ans

Histoire clinique : Le diagnostic de polyglobulie est fait à Nantes en mars 1951 devant l'érythrose, les paresthésies et la splénomégalie. Le chiffre des G.R. est de 7 millions, le malade présente de plus un ulcère duodénal depuis 1933. On l'opère en mars 1951, pensant agir en même temps sur la polyglobulie. La chute du taux des globules rouges à 4 millions le 28-III-51 doit être attribuée à la spoliation sanguine per-opératoire et en avril le taux des G.R. remonte à son chiffre initial.

Il est hospitalisé à Nantes en novembre 1951, pour hémorragie gingivale profuse durant 24 heures ; il entre dans le service du docteur FAUVERT au mois de décembre, les seuls symptômes sont alors des paresthésies assez accusées, une céphalée légère, et une érythrose faciale. La rate déborde d'un travers de doigt le rebord costal ; le 14 Décembre le malade reçoit une dose de Radiophosphore.

Evolution hématologique : excellente rémission qui se maintenait au bout de 6 mois, parallélisme total entre la chute des G.R. et celle de Hb.

OBSERVATION 17 : DE... Suzanne, 62 ans

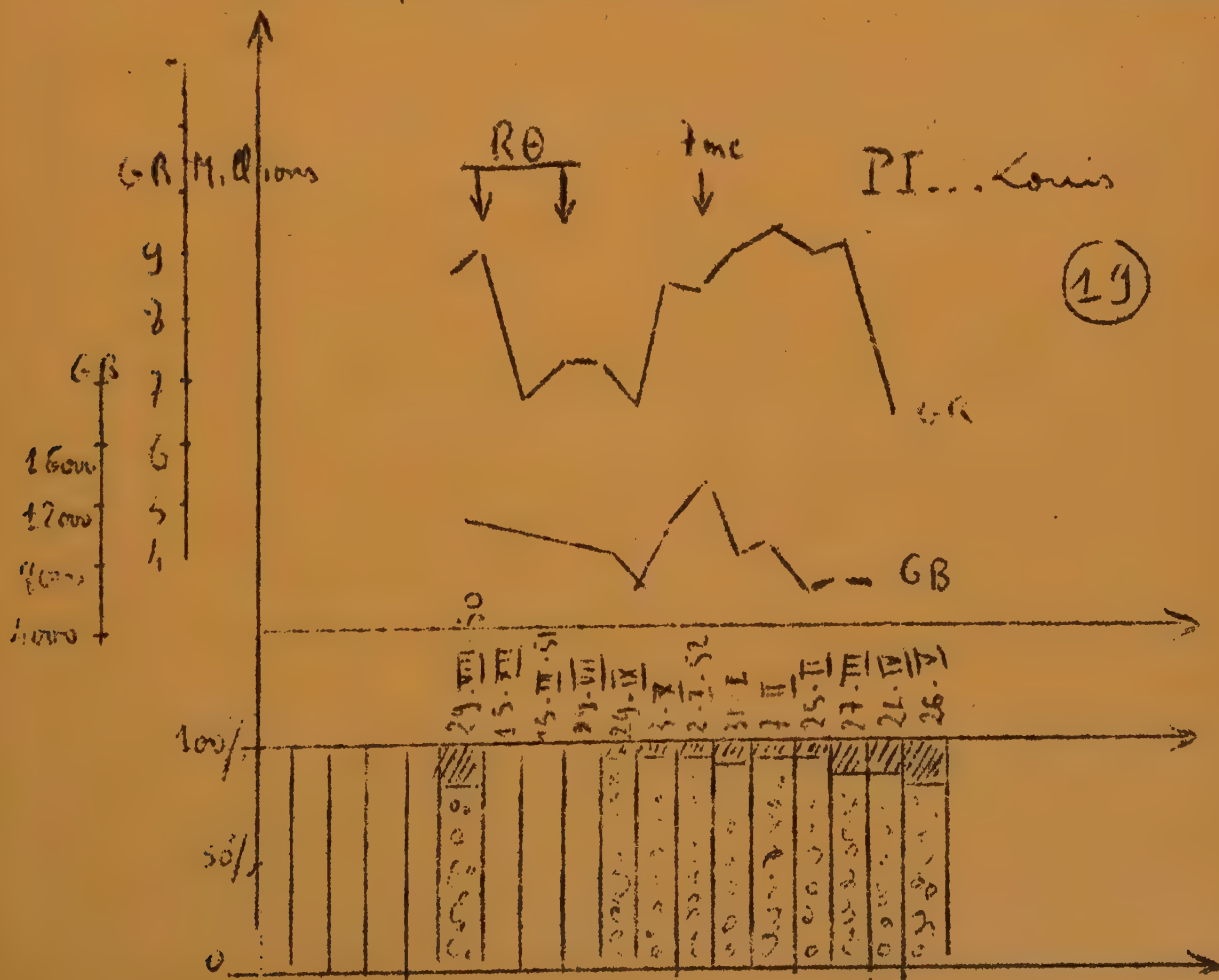
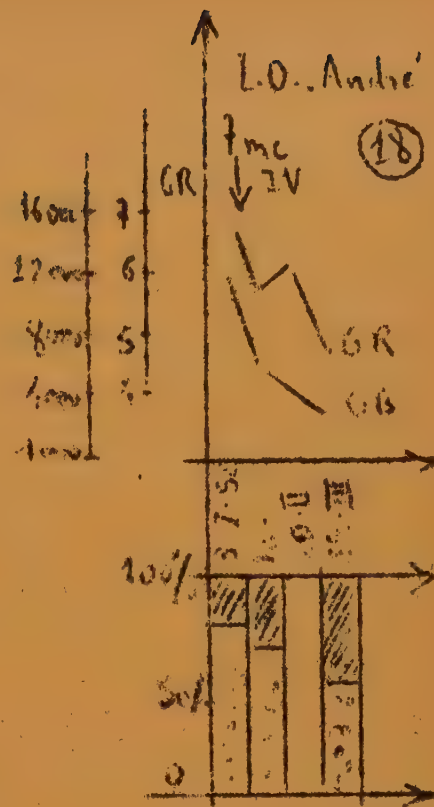
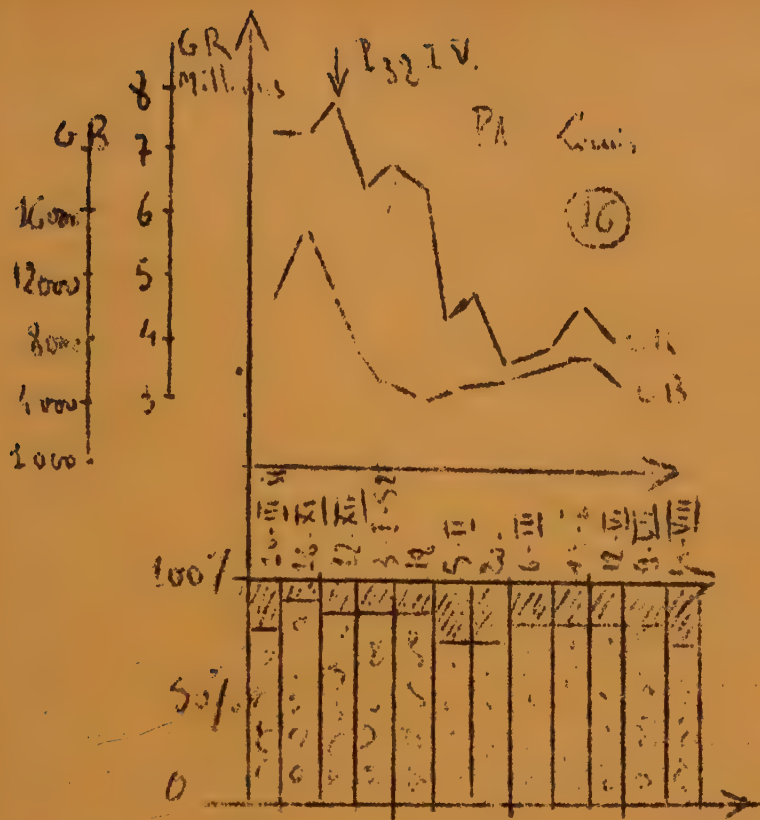
Histoire clinique : depuis l'âge de 25 ans la malade présente des varices au niveau des 2 jambes. De 1930 à 1940, phlébites répétées à droite, d'origine variqueuse. En 1943, la malade est opérée d'une hernie étranglée ; cette même année apparition de bouffées de chaleur à la suite de la ménopause.

En 1949, apparaissent de l'anorexie et une érythrose faciale
En 1950, poussées de colibacillose avec albuminurie traitées par le Rufol ;

En 1951 sont pratiquées des radios de l'estomac, du colon et de la vésicule qui ne montrent aucune images pathologiques

En octobre de cette même année, la malade consulte à Tenon le Dr BOUSSER pour un amaigrissement important et une asthénie croissante. Ce dernier l'adresse au Dr FAUVERT : le foie déborde de 4 travers de doigt mais la rate est normale. Le 7-1-52, elle reçoit 7 mc de P32.

Evolution hématologique : les chiffres des G.R. et G.B. qui étaient respectivement de 7.240.000 et de 10.800 passent 2 mois 1/2 après (le 29-III-52) au taux de 5 millions et de 5.200, la malade n'a pas été revue depuis ce moment là.



OBSERVATION 18 : LO... André, 51 ans

Histoire clinique : en Juin 1950, apparaît une érythrose faciale s'accompagnant de paresthésies des membres, de céphalée et de prurit. Le docteur BOUSSER, de Tenon, porte le diagnostic de maladie de Vaquez et fait pratiquer 4 injections de P_{32} dans le service du Docteur MALLET : 2 fois 3 mc en octobre, puis 2 mc en novembre et enfin 2 mc en décembre. Le taux des gl. rouges qui était de 6.800.000 passe à 3.600.000 au mois de mars 1951. Parallèlement on note la disparition totale des signes cliniques de la maladie.

Mais en octobre 1951, réapparaissent l'érythrose, le prurit, la céphalée et les paresthésies. Le foie et la rate sont normaux, en même temps le taux des gl. rouges remonte aux alentours de 6 millions $1/2$. Le malade est alors hospitalisé dans le service du Dr FAUVERT où il reçoit 7 mc de P_{32} en janvier 1952, on note 1 an après la disparition totale des symptômes cliniques.

Evolution hématologique : après la dernière piqûre de P_{32} , la formule sanguine est revenue à la normale en 2 mois $\frac{1}{2}$ et l'amélioration persiste actuellement depuis 1 an.

OBSERVATION 19 : PI... Louis, 37 ans

Histoire clinique : la maladie a débuté en Aout 1949, par l'apparition progressive d'une érythrose faciale, de céphalée, de paresthésies des membres, d'une douleur dans l'hypochondre gauche et d'hémorragies gingivales.

Le diagnostic de maladie de Vaquez est alors porté à Angers et confirmé par une F.S.

En aout 1950, le malade est traité par la Phénylhydrazine qui fait tomber le taux des GR de 8 millions à 3.500.000 (octobre 50) mais en septembre, une phlébite des deux membres inférieurs fait interrompre le traitement et le malade est traité par l'héparine.

En décembre 1950, 5 séances de radiothérapie splénique font tomber les G.R. de 8.700.000 jusqu'à 6.500.000 et la rate voit son volume décroître.

En Juillet 1951, le taux des globules rouges est revenu à 7.500.000 et 22 séances de radiothérapie n'amènent aucun résultat.

Le malade est vu par le Docteur FAUVERT en Janvier 1952 et il reçoit 7 mc de P_{32} I.V., au moment de l'injection le malade présentait des P_{32} paresthésies, de l'asthénie, une érythrose peu marquée ; la rate débordait de 2 travers de doigt le rebord costal et le foie de 1 travers de doigt ; tension normale à 14-9.

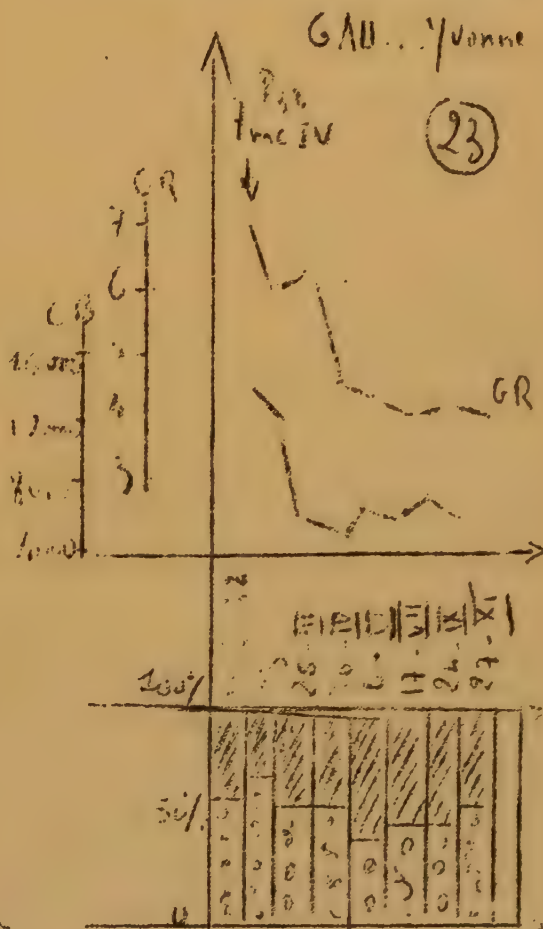
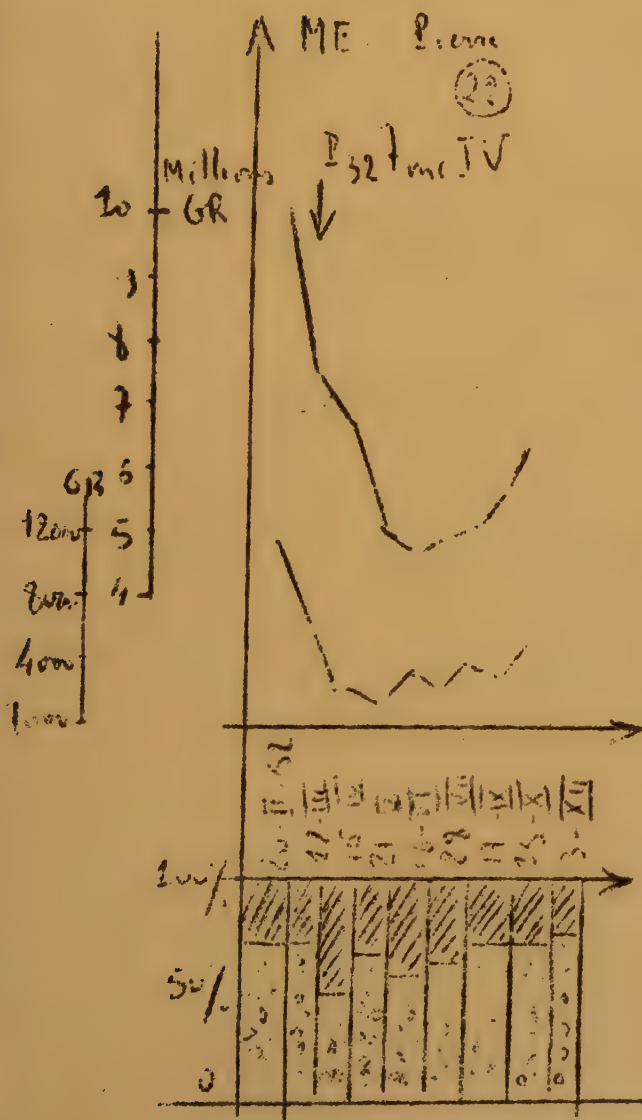
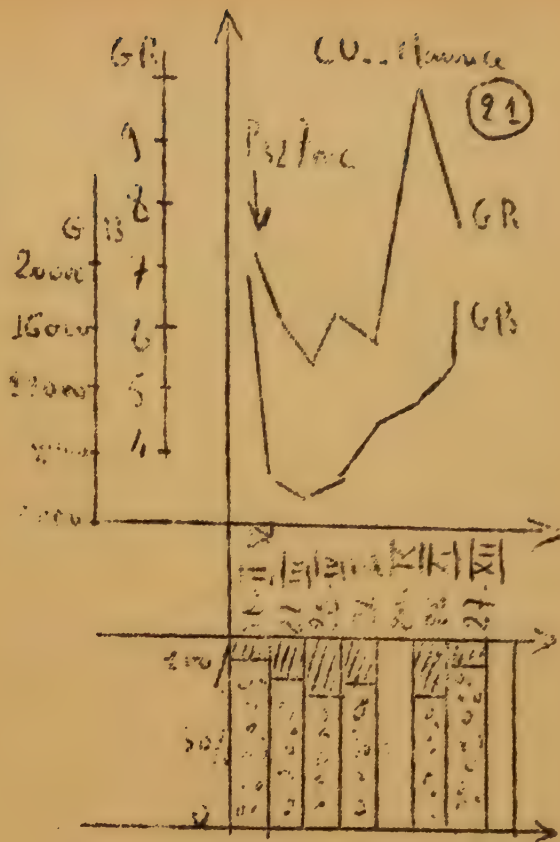
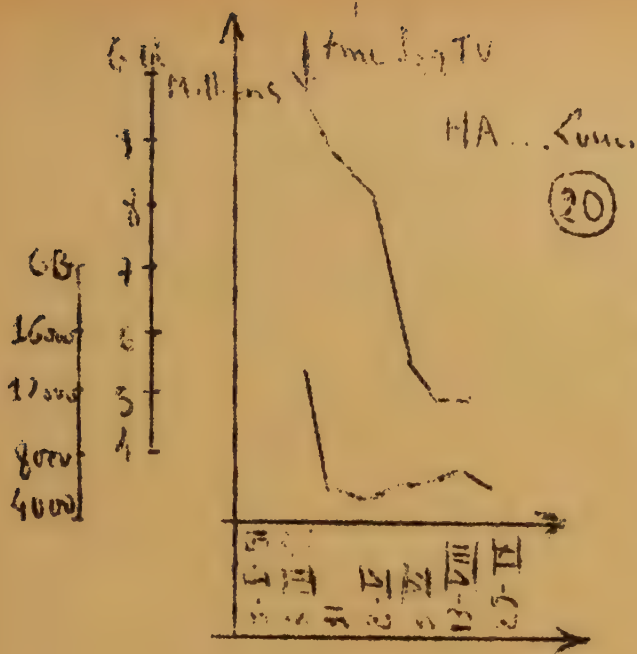
Evolution hématologique : le P_{32} a commencé à agir dans un délai de 3 mois 1/2 - chute parallèle du taux des G.R. et de Hb.

OBSERVATION 20 : HA... Louis, 60 ans

Histoire clinique : En octobre 1950, apparaissent une érythrose faciale, un prurit, des céphalées, une insomnie. En 1951, au mois de Juin, hémorragie importante après avulsion dentaire. En septembre 51, gingivorragies. Le malade est vu par le docteur FAUVERT en Janvier 52.

Le foie et la rate débordent d'1 travers de doigt le rebord costal ; le malade reçoit 7 mc I.V de P_{32} le 2 février qui amènent la disparition totale des symptômes subjectifs, par contre l'érythrose persiste légère ; le foie et la rate ont légèrement régressé.

Evolution hématologique : la rémission débuta 4 mois après l'injection - et se maintient depuis 3 mois $\frac{1}{2}$.



OBSERVATION 21 : CO... Maurice, 55 ans

Histoire clinique : le diagnostic de maladie de Vaquez est fait par hasard lors d'un examen systématique d'embauche dans une usine. Cependant le malade se plaignait déjà depuis 25 ans au moins de son érythrose faciale, pas de céphalées ni de paresthésies mais quelques épistaxis ; la rate débordait de 3 travers de doigt le rebord costal et le foie de deux. T.A. normale à 17 $\frac{1}{2}$ - 11.

Le malade reçoit 7 mc P_{32} I.V. au mois de février 1952

Evolution hématologique : le taux des globules rouges et des globules blancs a atteint, 2 mois après la piqûre, un chiffre sensiblement normal, mais cette amélioration fut de très courte durée et en novembre, on note un taux de GR supérieur au taux avant traitement par le Radiophosphore. Les 7 mc se sont donc, dans ce cas, révélées très insuffisantes ; il faudrait refaire au plus tôt une nouvelle injection.

OBSERVATION 22 : ME... Pierre, 54 ans

Histoire clinique : la maladie a débuté il y a dix ans par une érythrose faciale progressivement croissante. Depuis quelque temps sont apparus des céphalées, du prurit, de l'asthénie, des hémorragies gingivales.

Le Dr BOUSSER de Tenon fait le diagnostic de maladie de Vaquez et adresse le malade au Docteur FAUVERT. A son entrée dans le service, la rate débordait de 1 travers de doigt le rebord costal. Le foie est normal. La tension artérielle à 15-9.

Le malade reçoit 7 mc P_{32} I.V. en mars 1952, après une amélioration nette, au mois de décembre, on notait une érythrose encore nette et la rate débordait toujours de 1 travers de doigt.

Evolution hématologique : après une amélioration franche mais qui fut courte (5 mois) le malade est actuellement en pleine rechute.

OBSERVATION 23 : GAL... Yvonne, 46 ans

Histoire clinique : le début de la maladie remonte à deux ans environ en 1950, où la malade se plaint de vertiges, de lipothymies, de céphalée, de paresthésies, de prurit et d'insomnie.

En 1951, elle fait 2 phlébites superficielles à la suite d'injections sclérosantes de varices; elle entre dans le service du Dr FAUVERT au début de l'année 1952, à cette époque elle ne présente qu'une érythrose légère mais tous les autres symptômes énumérés ci-dessus sont fortement marqués. La rate déborde de 1 travers de doigt le rebord costal, La tension artérielle est normale à 14/9
La malade reçoit le 23 février, 7 mc I.V. de P₃₂

Un mois après l'injection, on note une très bonne amélioration subjective, au mois de Juillet tous les symptômes cliniques de la maladie ont disparu, entre temps la malade semble avoir fait une poussée hypertensive à 24, actuellement T.A. est à 16/10.

Evolution hématologique : la malade est stabilisée depuis 7 mois après une seule injection de P₃₂.

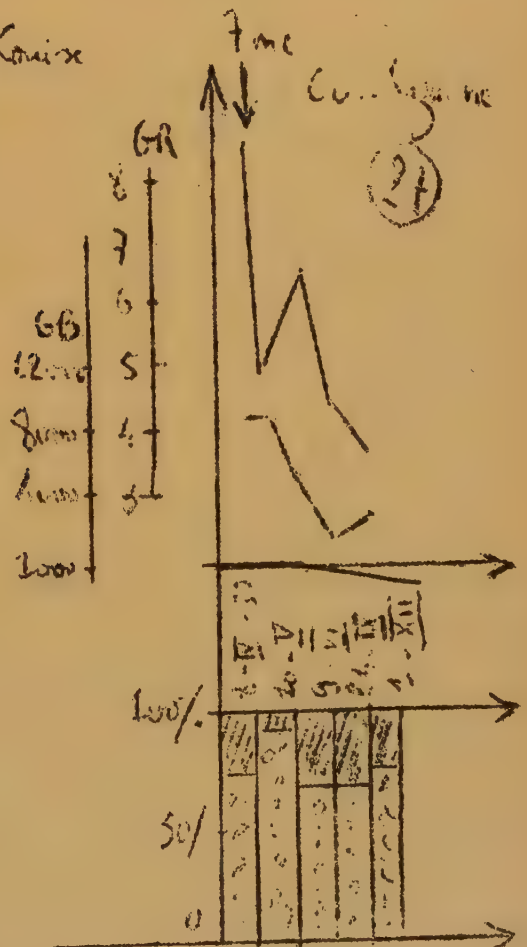
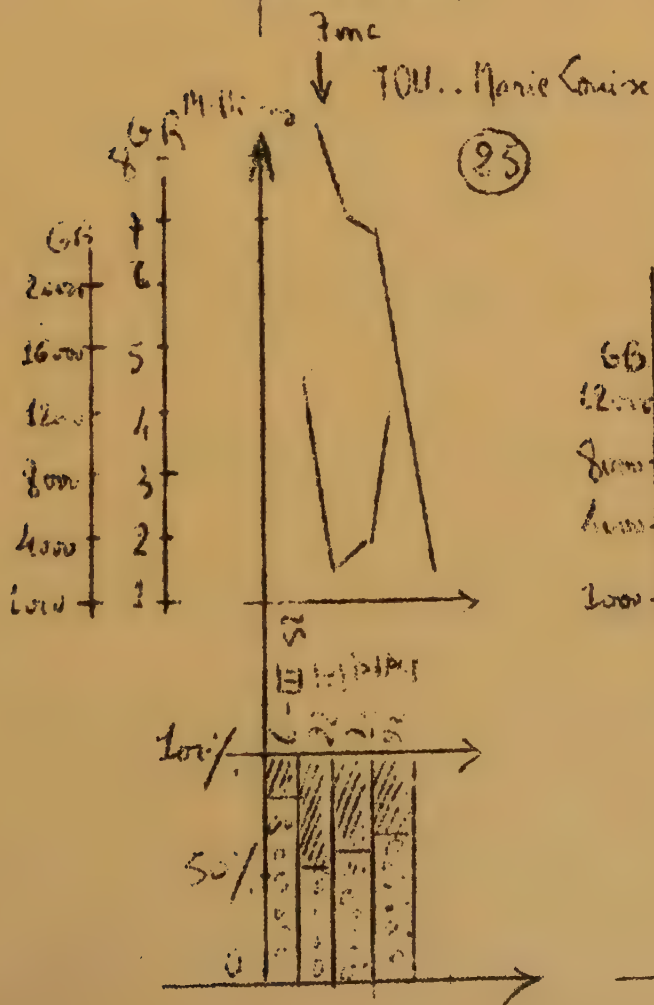
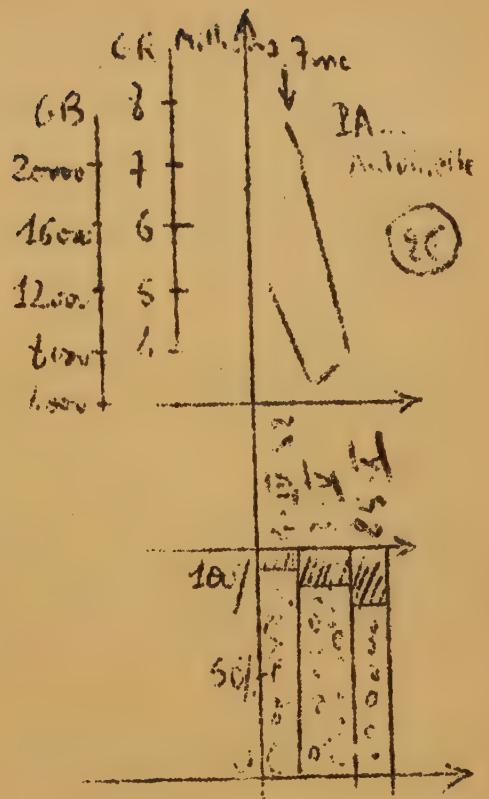
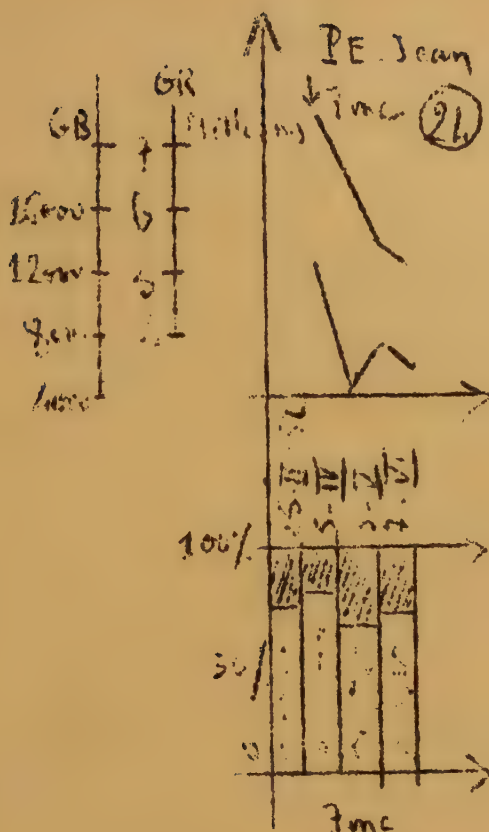
OBSERVATION 24 : PEL... Jean, 40 ans

Histoire clinique : la maladie remonte en 1951 où le malade note une érythrose faciale progressivement croissante et des gingivorragies. Aucun autre symptôme.

Le diagnostic de polyglobulie est porté cependant en novembre 1951 sur le vu d'une formule sanguine ; le malade est hospitalisé chez le Dr FAUVERT au début de l'année 52, outre les 2 symptômes précités, le foie et la rate débordent de 1 travers de doigt le rebord costal ; la tension est normale à 15/11

7 mc de P₃₂ sont injectées par voie I.V. le 25 Février 1952 amenant la disparition des signes cliniques.

Evolution hématologique ; 2 mois $\frac{1}{2}$ après la piqûre le taux des G.R. était devenu normal et celui des G.B. en 1 mois et se maintiennent à leur taux normal depuis 1 mois.



OBSERVATION 25 : TO... Marie Louise, 51 ans

Histoire clinique : la maladie remonte à 1940 où la malade accuse des céphalées et de l'asthénie.

En 1946, une érythrose faciale apparaît et augmente peu à peu ; le diagnostic de polyglobulie vraie étant posé, la malade est traitée à Cochon par la phénylhydrazine sans résultats, en 1947 une tentative d'ankylostomothérapie est mal supportée et n'apporte qu'une amélioration temporaire.

La malade reste sans traitement de 1947 à 1952.

A son entrée dans le service du Docteur FAUVERT, elle présente une érythrose marquée s'accompagnant de prurit, de céphalée, d'hémorragies gingivales et buccales ; le foie est normal ; la rate déborde de 1 travers de doigt le rebord costal ; la tension est normale à 14/9.

Elle reçoit 7 mc de P_{32} au mois de Mars 1952

Au mois de mai, la céphalée persiste encore ; la malade a maigri, elle présente une aménorrhée, les dernières règles datant de 1 mois après l'injection. L'érythrose a diminué et le prurit est nul.

Au mois d'août, la malade a repris du poids ;
La rate n'est plus perçue, l'aménorrhée persiste ;
Enfin au mois d'octobre, l'amélioration clinique est totale
les règles sont réapparues.

Evolution hématologique : chute impressionnante du taux des G.R. avec apparition d'une grosse anémie accompagnant une poussée de leucocytose, 6 mois 1/2 après l'injection du radio phosphore.

OBSERVATION 26 : PA... Antoinette, 52 ans

Histoire clinique : depuis 1942, la malade se plaint d'une érythrose intermittente, généralisée, avec bouffées post-prandiales et d'une céphalée à prédominance nocturne.

Elle est ménopausée en 1951 et consulte le Dr BIDAULT en mars 1952, uniquement parce qu'elle a entendu parler du "cap critique de la ménopause". Le diagnostic est alors fait grâce à une formule sanguine.

Elle entre dans le service du Dr FAUVERT au début d'avril

1952. Le prurit et les céphalées sont marqués, l'érythrose est franche. Le foie et la rate débordent chacun de 2 travers de doigt le rebord costal, la tension est normale à 14-8. La malade reçoit 7 mc de P₃₂ le 4 avril, qui amènent la disparition des signes cliniques.

Evolution hématologique : le taux des G.R. est revenu à la normale à la date du 25 Octobre soit au bout de 6 mois par contre, il persiste encore à cette époque une leucocytose à 11.000.

OBSERVATION 27 : CO... Suzanne, 53 ans

Histoire clinique : la malade est érythrosique depuis très longtemps.

En 1940 sont apparus des vertiges et des céphalées ;

En 1945 un fibrome est traité par radiothérapie qui amène une castration que suit une recrudescence de l'érythrose et des céphalées ;

En 1950, la malade est opérée pour un prolapsus génital et présente à cette époque une asthénie notable.

En 1952, une formule sanguine oriente la malade chez le Dr TURLAF qui la fait hospitaliser dans le service du Dr FAUVERT : elle présente des paresthésies des deux membres inférieurs, des lipothymies ; elle est toujours fatiguée et céphalalgique. L'érythrose est franche. Le foie est normal mais, par contre, la rate déborde de 7 travers de doigt le rebord costal. La tension artérielle est de 18/12.

Au mois d'avril, 7 mc sont injectées par voie veineuse ;
Au mois d'août : céphalée, paresthésies, érythrose, lipothymie ont disparu. La rate ne déborde plus que de 1 travers de doigt mais, par contre, persiste toujours une légère asthénie.

Evolution hématologique : la formule sanguine est revenue à la normale 5 mois environ après l'injection. L'amélioration se maintient ensuite depuis 3 mois.

OBSERVATION 28 : MO... Margueritte, 59 ans

Histoire clinique : la maladie a débuté en 1943, par des épisodes de vertiges et de céphalées.

En 1949, apparaît l'érythrose de la face ; en 1947 on notait déjà une phlébite ; le diagnostic de maladie de Vaquez est posé et le Dr OHMER de Marseille la soigne par la phénylhydrazine sans aucun résultat. La malade est hospitalisée dans le service du Dr FAUVERT au début d'avril 1952. Elle présente des gingivorragies, du prurit, de la céphalée ; elle a un ulcère variqueux à la jambe droite ; le foie déborde de 2 travers de doigt le rebord costal et la rate de 6 travers la tension est normale à 15/10, la malade reçoit 7 mc le 20 Avril.

Au mois de septembre, les troubles subjectifs sont améliorés mais l'érythrose persiste encore et la rate déborde encore de 4 travers de doigt, on pratique une 2me injection de P_{32} de 7 mc le 1^{er} septembre.

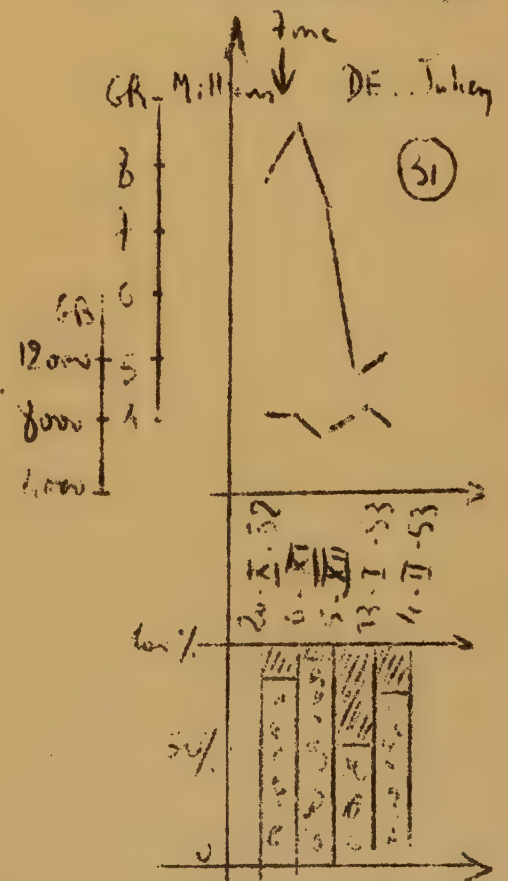
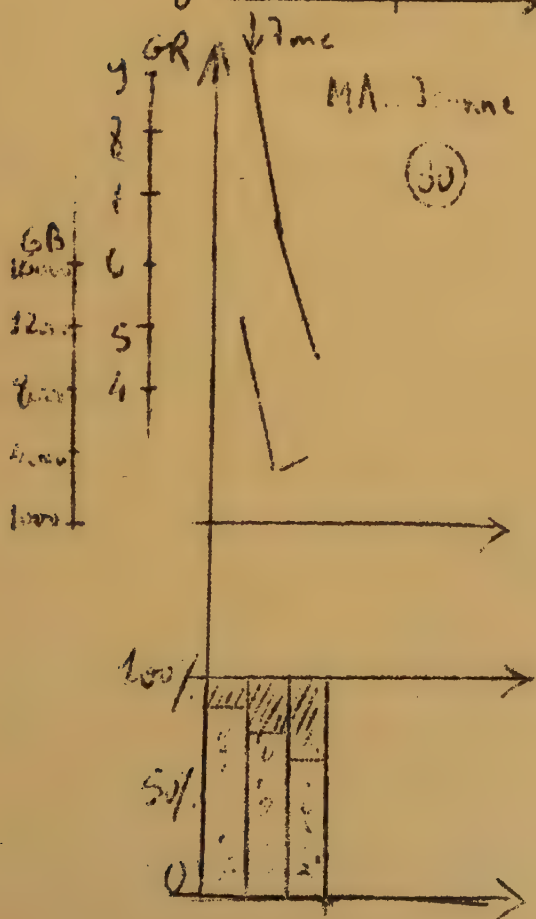
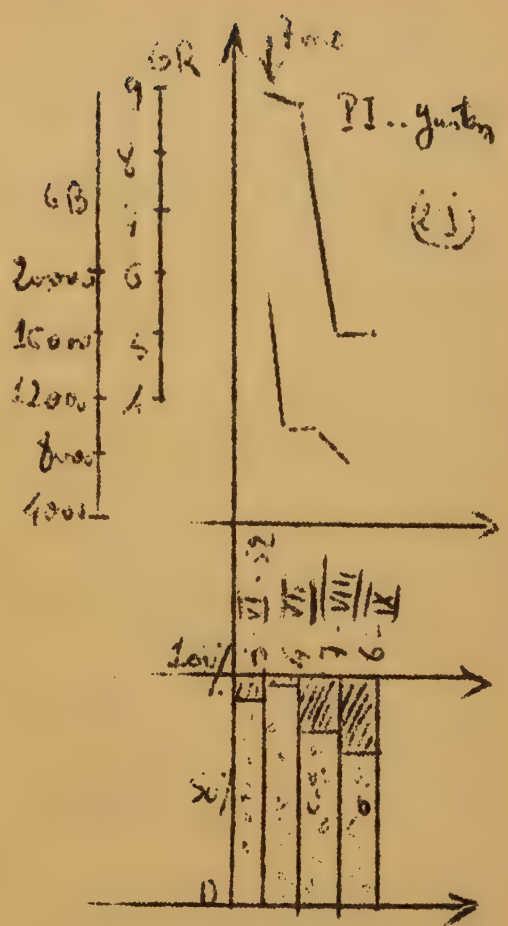
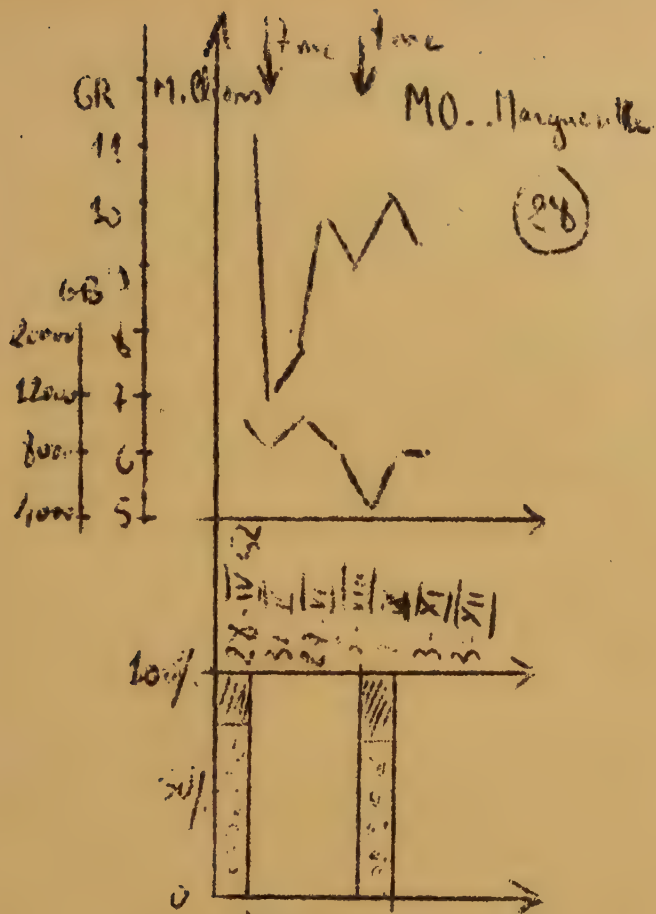
Evolution hématologique : il s'agit d'un échec total : la première injection de P_{32} n'a ramené le taux des G.R qu'à 7.000.000. La deuxième injection n'avait pas encore fait baisser le taux des G.R. 3 mois après la piqure.

OBSERVATION 29 : PI... Gaston, 59 ans

Histoire clinique : la polyglobulie se serait manifestée en 1945 par une érythrose faciale apparue après une opération pour un phlegmon de la main. Peu après le malade note un amaigrissement et des céphalées ;

En avril 1952, le diagnostic de maladie de Vaquez est porté à Tours. Le malade est hospitalisé dans le service du Dr FAUVERT au début du mois de Juin 52. Il présente, outre la céphalée déjà signalée un prurit intermittent, quelques paresthésies, une érythrose nette et des hémorragies buccales et gingivales. Le foie déborde de 3 travers de doigt et la rate de 5 travers le rebord costal. La tension est à 15/9 on entend un souffle systolique de pointe à l'auscultation du coeur. 7 mc de P_{32} sont injectées dans les veines le 5 Juin.

Evolution hématologique : le P_{32} a agi après un délai de 2 mois et la formule sanguine est à la normale depuis 1 mois.



OBSERVATION 30 : MA... Jeanne 27 ans

Histoire clinique : A 22 ans la malade a une grossesse normale ; à 25 ans, 2^e grossesse mais la malade accouche d'un fœtus mort à 8 mois. Depuis, elle ne peut plus avoir d'enfant. Elle consulte pour cela et c'est alors que l'on découvre la polyglobulie ; elle est hospitalisée dans le service du Dr FAUVERT au début de septembre 1952.

Elle présente des paresthésies, un prurit localisé à la face des céphalées, une érythrose de la peau, la rate débord de 4 travers de doigt les fausses côtes.

7 mc de P₃₂ sont injectées dans la veine le 16 septembre

Evolution hématologique : le délai d'action du P₃₂ a été de 2 mois.

OBSERVATION 31 : DE... Julien 72 ans

Histoire clinique : la maladie débute en 1951 par de la dysphagie, de la dyspnée et une érythrose généralisée ; En aout 1952, il fait un épisode subocclusif. Il entre dans le service du Dr FAUVERT au mois d'octobre 52

Il présente du prurit, des paresthésies, une asthénie, des céphalées intermittentes et une érythrose très marquée ; Le foie et la rate débordent chacun de 2 travers de doigt le rebord costal, la tension est à 17/9

Le 28 Octobre le malade reçoit 7 mc de P₃₂

Le 2 Février 53, la rate ne débord plus que de 1 travers de doigt ; l'amélioration clinique est totale.

Evolution hématologique : la formule est revenue à la normale pour la série rouge au bout de 2 mois 1/2 et se maintient actuellement dans les normes depuis 1 mois. Les leucocytes restent autour de 8.000.

N°	Origine	Age	Durée	Traitements	Nbre de	Dose	Temps
Sexe		lors d'	évol.	antérieurs	piqûres	totale	depuis 1°
		P32	avant			P32/mc	piq. à chute
		P32					initiale GR.

1-F	Paris	55	6 ans	0	2+per os + Na	Env. 15	28 jours (8 j. Na)
2-M	Liban	66	8 ans	Phényl	2	Env. 12	16 j.
3-F	Pologne	67	10 "	Phényl	4	22	6 j.
4-M	Bourgogne	43	2	Rx Rate Phényl Ankylos.	5	28	Pas de chute
5-M	Normandie	65	5	Saignées Rth. Rate	3	18	Pas de chute
6-F	Normandie	53	3	P ₃₂	3	Env. 18	Pas de chute
7-F	Bourgogne	59	25	Rth. Rate	2	10	14 j.
8-M	Paris	54	1	0	3	18	30 j.
9-F	Russie	70	2	0	1	?	Incontrôlé
10-M	Anjou	64	6	Saignées	1	7	23 j.
11-F	Paris	61	20	0	1	7	Incontrôlé
12-F	Paris	64	1	Rth Rate Ankylost.	Per os Per os	11	Incontrôlé
13-M	Anjou	64	2	Rth rate et thorax	1	6	20 j.
14-M	Lorraine	42	2	Rth rate Thorax- héparine	1	7	Chute spon- tanée avt P 32
15-F	Normandie	56	11	Rth rate	1	7	12 j.
16-M	Italie	49	9mois	0	1	?	22 j.
17-F	Bauce	61	2ans	0	1	7	Incontrôlé.
18-M	Nord	50	1,1/2	P32	1	7	Incontrôlé.
19-M	Anjou	36	2 1/2	Phenyl Rth rate	1	7	114 j.

N°	Origine	Age	Durée	Traitements	Nbre de	Dose	Temps
Sexe		lors	d'évol.	antérieurs	piqûres	totale	depuis
		P32	avant			P32/mc	11° piq.
			P32				à chute
							initial

20-M	Normandie	59	2	0	1	7	25 j.
21-M	Belgique	54	25	0	1	7	30 j.
22-M	Paris	53	10	0	1	7	34 j.
23-F	Nièvre	45	2	0	1	7	45 j.
24-M	Champagne	39	1	0	1	7	Incontro 16
25-F	Nord	50	12	Phényl. Ankylost.	1	7	46 j.
26-F	Paris	51	10	0	1	7	30 j.
27 F.	Loire	52	12	0	1	7	32 j.
28-F	Marseille	58	4	Phényl	2	14	33 j.
29-M.	Lorraine	58	7	0	1	7	60 j.
30-F	Loire	26	?	0	1	7	35 j.
31-M	Paris	70	1	0	1	7	45 j.

Délai d'action ! 1° piqure (G.R. <5,5) N°	Taux G.R. ! avant P 32	Taux minimum ! des G.R. après P 32	G.B. avant ! P 32	G.B. minim. ! après P 32	Pa- res- thé- sies
1- Incontrôlable (25 j. pour Na)	5.300.000	3.400.000	10.000	1.800	
2- 16 j.	5.956.000	4.600.000	20.400	13.000	
3- 13 j.	7.800.000	3.800.000	15.800	1.200	+8
4- Pas d'action	6.400.000	3.460.000	16.000	3.200	+8
5- Incontrôlé	7.520.000	2.950.000	20.800	4.160	++9
6- Pas d'action	6.840.000	4.025.000	18.000	4.100	
7- 14 j.	6.600.000	3.810.000	38.200	2.160	+8
8- Pas d'action	8.800.000	4.060.000	24.200	3.400	++8
9- Incontrôlé	5.840.000	3.970.000	50.700	15.600	
10- 3 mois	8.320.000	4.200.000	15.600	4.600	++8
11- Incontrôlé	7.700.000	3.770.000	14.600	6.200	++8
12- Pas d'action	7.060.000	3.930.000	26.000	12.000	
13- 6 mois	8.420.000	4.400.000	136.000	5.200	++8
14- 3 mois	6.340.000	4.760.000	8.400	6.500	++8
15- 1 mois I/2	8.320.000	5.400.000	16.000	3.800	++8
16- 2 mois	7.400.000	3.900.000	11.200	3.300	++8
17- Incontrôlé	7.240.000	5.026.000	10.800	5.200	
18- Incontrôlé	6.600.000	4.140.000	16.000	4.000	++8
19- Incontrôlé	6.400.000	5.900.000	12.800	5.000	++8
20- 4 mois	9.000.000	4.300.000	14.000	5.600	
21- 2 mois I/4	7.200.000	5.400.000	20.400	4.300	
22- 3 mois	10.070.000	4.500.000	11.600	3.000	
23- 1 mois I/2	7.000.000	3.900.000	14.400	4.800	++8

Délai d'action 1° piqûre (G.R. < 5,5) N°	Taux G.R. avant P 32	Taux minimum des G.R. après P 32	G.B. avant P 32	G.B. min. après P 32	Pa- ires- thé- sies
---	----------------------------	--	--------------------	----------------------------	------------------------------

24- 3 mois I/4	7.200.000	5.000.000	12.000	4.390	
25-incontrôlé	3.400.000	1.540.000	18.200	2.400	+ ⁺ ₀ ⁺
26-incontrôlé	7.600.000	4.230.000	16.600	7.200	⁺ ₀ ⁺
27- 5 mois	8.300.000	3.840.000	8.400	2.400	+ ⁺ ₀ ⁺
28- Pas d'action	10.800.000	6.950.000	11.200	4.200	
29- 60 j.	8.320.000	4.940.000	10.200	8.700	+ ⁺ ₀ ⁺
30- 2 mois	9.200.000	4.800.000	13.300	3.800	+ ⁺ ₀ ⁺
31- 2 m. I/2	7.670.000	4.890.000	8.200	7.600	+ ⁺ ₀ ⁺

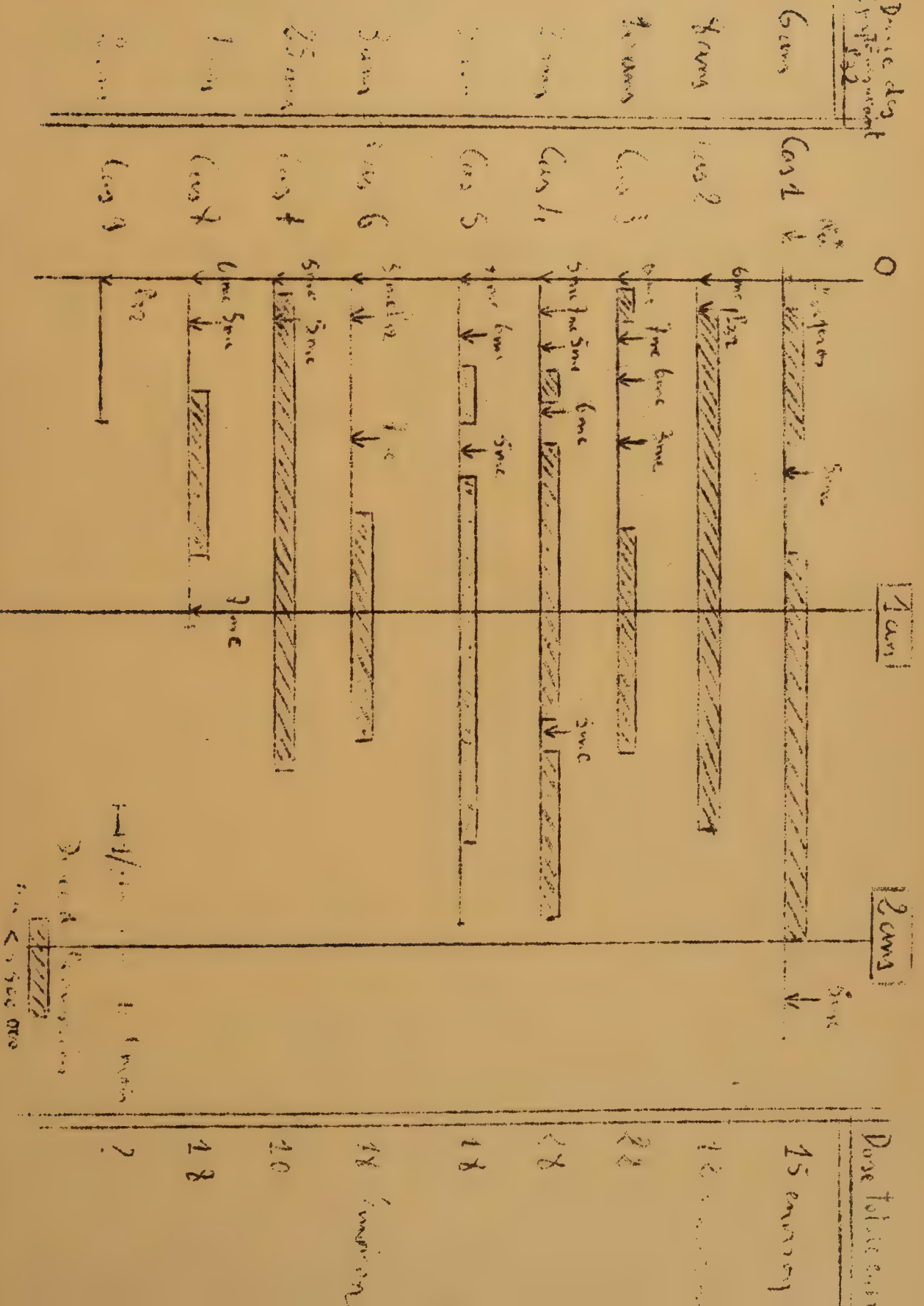
Prurit	Vertiges	Asthénie	Céphalée	Erythrose	Rate (trav de doigt)	Foie (trav de doigt)	T.A.	Thrombose Veines Artères	Hémor- ragies	Durée des rémissions
1-	++ o	++ o	++ o	++ o	4 0	0	15-8	Fém. Tib. G G		5 mois rechute 14 mois R +
2-	+++ +	++ +		++ o	6 3	2 0	16-10 15-9	Rén. Dig. D diverses		19 mois R.o
3-	0 +	++ o	++ o	+++ o	6 2			Bucc. Encéph. o		1 mois R + 8 mois R o
4-	+++ o	+++ o		+ o	6 0			Splén.		1 mois R+ 10 m R+ 6 mois Ro
5-	+++ o	+++ o		+++ o			15-8			2 mois R+ 13 m. R+
6-	++ o	++ o	++ o	++ o	4 1		14-8			8 mois Ro
7-		+++ o	+ o	+++ o	Enorme dans FID. 2		17-9	Bucc. o		17 mois Ro
8-		+++ o		+++ o	Splénectomie					6 mois R+
9-	+++ o	+++ o		+++ o	5 3					Pas de recul
10-	+++ +	+++ o		+++ o	1 0		13-7			14 mois Ro
11-	++ +			+++ o			- 20-8	Enceph. buc. s/cut. o		6 mois Ro
12-	+++ +++	+++ o		++ o	6 1		MIG o	bucc. s.cut. o		7 mois Ro
13-		+++ +	++ +	+++ +	6 3	2 1	12-8	bucc. s.cut. o		7 mois R+
14-	+++ o	+++ o		+++ o			12,5/9	Coro A.M.I		Pas de recul
15-	+ ?	+++ ?	+++ ?	+++ ?	1 ?	2 ?	21-14	Epistaxis ?		4 mois Ro
16-				+ ?	+++ ?	1 ?	12-8	Gingivale ?		6 mois Ro

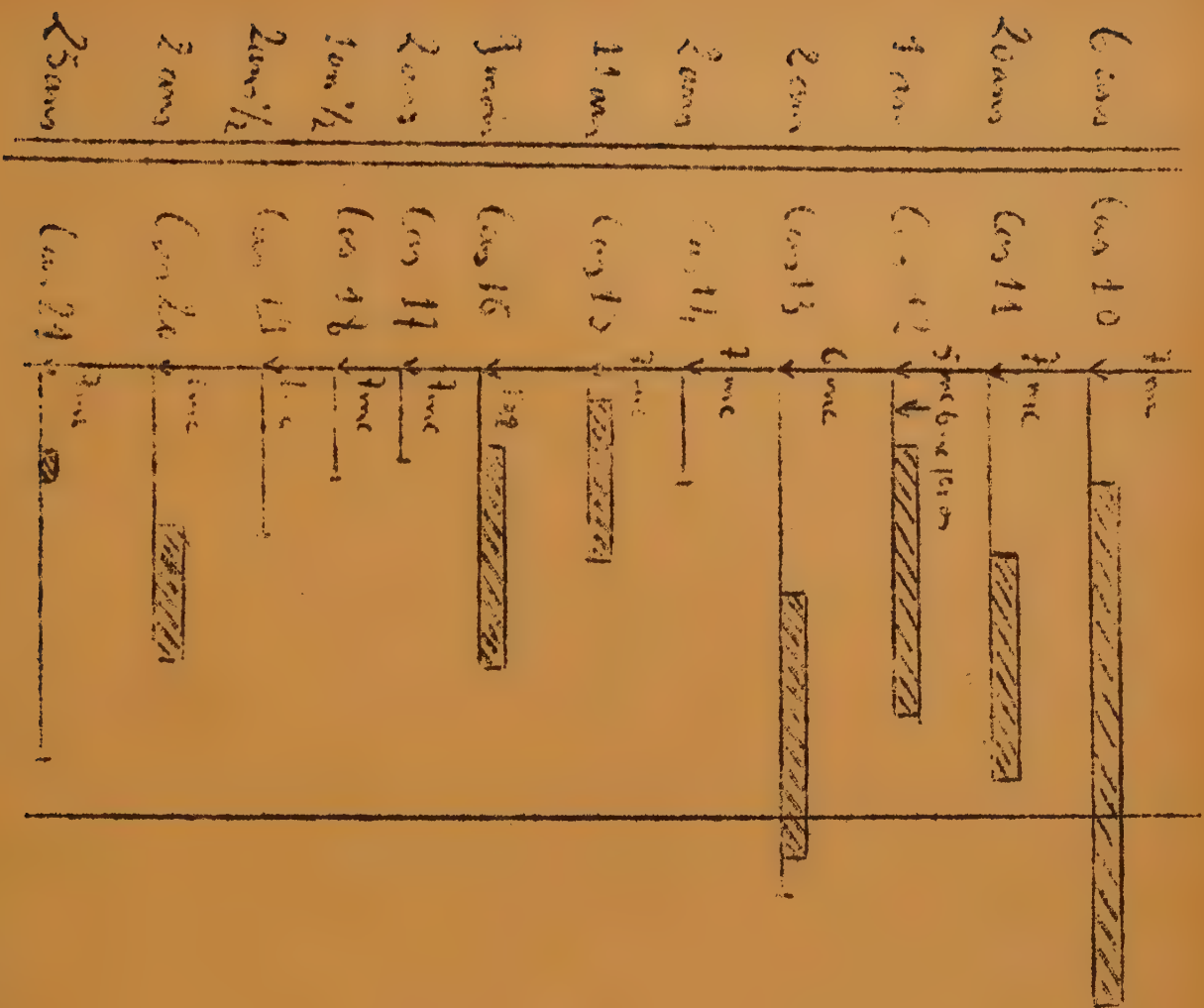
Prurit	Vertiges	Asthénie	Céphalée	Erythrose	Rate (trav. de doigt)	Foie (trav. de doigt)	T.A.	Thrombose		Hémorragies	Durée des Rémissions
								Veine	Artères		
17-	++ ?	+++ ?		+++ ?		4 ?	12-8 -				Pas de recul
18+++ 0			+++ 0	+++ 0	0 0						1 an
19-			+++ ?		2 ?	1 ?	14-9	2MI 0		Gingi. ?	Pas de recul
20+++ 0			++ 0	+++ +	+1 -1	+1 -1	- 15-9			Gingi 0	3 mois I/2 Ro
21-				+++ ?	3 ?	2 ?	17½-11			Epist. ?	Echec
22+++ +		+++ +	+++ +	+++ +	1 1		15-9 -			Bucc. Gingi 0	5 mois R+
23+++ 0	+++ 0		+++ 0	+ 0	1 0		14-9 16-10				7 mois Ro
24-				+++ 0	1 0	1 0	15-11 -			Gingi 0	1 mois Ro
25+++ 0			+++ 0	+++ 0	1 0		14-9 -			Gingi 0	Pas de recul
26++ 0	+ 0		+++ 0	+++ 0	2 0	2 0	14-8 -				Pas de recul
27-	+++ 0	+++ ++	+++ 0	+++ 0	7 1		18-12 17-10½				3 mois Ro
28+++ +			+++ +	+++ +	6 4	2 ?	15-10 -	M.I phlébites	Ging. 0		Pas de recul Echec
29- ?	+ ?		+++ ?	+++ ?	5 ?	3 ?	15-9 -			Bucc. ?	1 mois Ro
30-++ ?			++ ?	+++ ?	4 ?						Pas de recul
31+++ 0		+++ 0	+ 0	+++ 0	2 1	2 0	17-9 -				1 mois Ro

Per sérique	Hémato	Prothrom- bine	Fibrine	Plaquettes	Masse sang.	Hb	Vg	F. anormales myélocytes	Métamyélo	G. R nucléés
								1 0		
	41 37	50 -		140.000						3-0 0
90 y	47	-	2,32	-		80	0,62			
90 y	50	59	-	140.000		90	0,62			
-	47	-				100				
210	43	70				95	1,24			
	100 à 43				7,160				4 0	
-		80		-		-	-	6	18	
180	-	-		145.000		95	1	0	2	
	54	75		250.000		80		8		
	-	-		-		-		1		
	61			360.000		-	-	2	-	-
	46			80.000		90	0,99	0		
185										
-	-	50		2 -		-	-			
75	50	25 et 61		280.000		105	1,02			
160	80	-		220.000		134	0,87	9		
-	77	27				110	0,87	0		
90	62	70 et 25		340.000	7,800	178	0,80	3	0	0
-	-	20		-		-	-	8	12	6
	80	25		160.000	6,670	148		-		
	-	-		-		120	1	0,5		
115	65	43-25	2,10		8,100	135				
-	-	-	-			90				
160			2,78		6,980					
255			3,08	380.000	4,780					0 2

Per sérique	Hémato	Prothrom- bine	Fibrine	Plaquette	Masse sang.	Hb	Vs	F. anorm myéloc.	Métamyélo	G.R. nuclées
178	81	35	1,76		10,470	154	0,90	0	0	
-	-	-	-			111	0,94	0,5	0,5	
	83	50								
-	-	-								
I20	75	65		280.000						
-	-	-		-						
100	72	28	2,9	277.500		110	0,55	8	4	
-	-	-	-	-		-	-	0	0	
			3,08							
	81	45		140.000	6,700			5		
-	-	-		-				0		
I35			2,16	160.000	8,100	100				
-	-	-	-	-						
240	75	26			5,400					
-	-	-								
I75	81	25	2,94	170.000	6,225	-	-			
-	-	-	-	-		85	0,90			
I05	86		3,46	120.000		105	0,49	4		
-	-	-	-	-		-	-	0		
	93	55	2,34	280.000						
-	-	-	-	-						
I46										
-	-	-								
II0						112				
-	-	-				-				

Device description
 1932





Hand-drawn Gantt chart showing task durations and dependencies. The chart is divided into two sections by a vertical line. The left section lists tasks with their durations, and the right section shows the corresponding task bars.

Task	Duration	Start	End
6 in	10	0	10
20 in	11	0	11
3 in	12	0	12
2 in	13	0	13
2 in	14	0	14
11 in	15	0	15
3 in	16	0	16
2 in	17	0	17
10 in	18	0	18
2 in	19	0	19
2 in	20	0	20
25 in	21	0	21

10000

Case 22



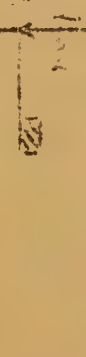
20000

Case 23



30000

Case 24



40000

Case 25



50000

Case 26



60000

Case 27



70000

Case 28



80000

Case 29



90000

Case 30



100000

Case 31



1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

C O N C L U S I O N

Quels enseignements peut-on tirer de cette étude ?
On peut dire, en paraphrasant le titre d'un article de ERF, que le P_{32} est actuellement le traitement de choix de la polycythémie vraie.

Rappelons, en effet, ses avantages :

1- Il a une période courte de 14 j. et ne laisse aucun descendant radio-actif ou toxique ;

2- Il n'émet que des rayons β peu pénétrants, d'où une grande facilité pour la manipulation du produit ;

3- Aux doses utilisées, en raison de sa fixation élective il n'est toxique que pour les tissus hématopoïétiques, surtout si ces derniers sont hyperplasiés. C'est cette propriété capitale de sélectivité qui doit lui faire prendre le pas sur la Radiothérapie avec laquelle on irradie aussi bien les tissus sains que les tissus malades.

4- Les autres avantages du P_{32} , notamment sur la radiothérapie sont :

- l'absence du mal des rayons ;

- une irradiation beaucoup plus homogène dans le temps car, s'il est vrai que le pouvoir destructeur des radiations

ne peut s'exercer que pendant une période déterminée des mitoses cellulaires, on voit que le P_{32} , qui agit sur place et de façon continue, risque d'être bien plus efficace qu'une irradiation externe, discontinue, comme l'est celle des rayons X.

- La facilité de l'application de la thérapeutique radioactive s'oppose à la longueur du traitement par la Roentgenthérapie avec tout ce qu'il entraîne comme fatigue pour le malade qui doit venir 3 fois par semaine au centre de traitement.

5- La rémission clinique et hématologique est totale dans la plupart des cas traités, avec efficacité du P_{32} lors des rechutes : il n'y a pas de résistance au Radiophosphore comme il en existe une aux Radiations externes.

Quant aux inconvénients de la méthode, il n'en existe qu'un seul important mais temporaire d'ailleurs : c'est la difficulté d'approvisionnement en P_{32} pour lequel nous sommes tributaires de l'Etranger. Mais ce n'est plus qu'une question de temps, la nouvelle pile de Saclay devant fournir en quantité bien suffisante, dès sa mise en marche, les radio isotopes utilisés en médecine et en biologie. Les autres inconvénients sont plutôt des petits "incidents" de traitement :

- posologie difficile étant donné les réactions individuelles très variables de chaque malade ;

- complications hématologiques d'une extrême bénignité

(mis à part le difficile problème de la place de la leucémie aiguë dans la polyglobulie vraie qui n'est pas encore résolu).

- Quant au temps de latence il existe aussi bien avec la Radiothérapie.

Le P_{32} a donc fait ses preuves dans le traitement de l'érythémie, c'est une de ses meilleures indications, celle où les échecs sont exceptionnels, ce qui n'est pas le cas dans les autres applications thérapeutiques de ce radio-élément.

VU : LE DOYEN

L. BINET

VU : LE PRESIDENT

DESGREZ

VU et Permis d'Imprimer

LE RECTEUR

SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ABBATT (J.D.) : Progrès récents dans le traitement de la polycythémie vraie.
Practitioner 168 : 1005, pp. 243/48 (1952)
- AEBERSOLD (P.C.) - Production of artificial radioactivity and of neutrons
M. Physico. 1944, pp 291/95
- AEBERSOLD (P.C.) - The cyclotron : a nuclear transformer
Radiology 39 : 513/540 (1942)
- ALLEN (H.) - L'action du radiophosphore en application intersticielle dans le traitement de l'adénome de la souris
Cancer Research (1945 Avril)
- ALPIN - A case of polycythemia rubra vera with leukemic blood picture
J. Am. Med. Ass. 92, 1825/26, 1929
- ANDREWS (G.A.) - Purpura thrombocytopénique compliquant un traitement par le P_{32} chez un malade présentant une polycythémie vraie
Am. J. Med. 7 : 4, pp 564/68 (1949)
- Artificial Radioactive Substances : Science 93 : 2412-6 (1941)
- BARREAU (G.) - Les isotopes radioactifs en thérapeutique
Supplément Paris Médical 2 : 4, pp 99/102
- BERLIN (N.I.) : Le volume sanguin dans la polycythémie tel qu'il est déterminé par les globules rouges marqués par le P_{32}
Am. J. Med. 9 : 6, pp 747/51 (1950)
- BERNARD (Jean) - Maladies du sang. Editeur Flammarion,
- BETHELL - STURGIS - RUNDLES and MEYERS
Progress in internal Medicine : Blood, Leucemie forme terminale de la maladie de Vaquez
Arch. Int. Med. 77, /80 (1946)
- BEVELANDER (G) - AMLER (M.H.) - Radioactive phosphate absorption by dentin and enamel
J. Dent. Res. 24 : 45-51 (1945)
- BJERGE (T.) - Induced radioactivity of short period
Nature Lond. 137 : 65 (1936)

- BJERKELUND (Ch.J.) : Polycythémie vera, P₃₂ et Leucémie aiguë
Nord. Med. Stockholm, 48 : 30, pp 1037/38
- BLUM - Traitement de la maladie de Vaquez par le P₃₂
Thèse Paris 1949, 982
- BRITISH MEDICAL BULLETIN - LONDRES - Les isotopes
8 : 2-3, pp 111/256, 300
- BROWN - New Engl. Med. J. 10 : 4, p 185 (1948)
- BRUES (A.M.) - J. Clin. Investigation 28, p. 1281 (1949)
- BRUES (A.M.) - TRACY (M.M.) COHN (W.E.) - Nucleic acids of
rat liver and hepatoma : their metabolic turnover
in relation to growth
J. Biol. Chem. 155 pp 619/33 (1944)
- BUCHANAN - Polycythemia vera terminating in myelogenous leukemia
South Afric. Med. J. 27 : 22/23 (1945)
- BULLIARD (H.) GRUNDLAND (I.) MOUSSA (A.) - Détection du
phosphore des phosphatides surrénaliens par le P₃₂
Compte-rendu Ac. Sc. 207 : pp 745/47 (Oct. 1938)
- BYRON (E.) - Radioactive phosphorus in treatment of polycythemia
vera
Am. J. Med. Sc. 712, 1209 (1945)
- CASTELFRANCHI (G.) - Physique Moderne, 2 tomes, Dunod édit.
- CHIEWITZ (O.) HEVESEY (G.) - Radioactive indicators in the
study of phosphorus metabolism in rats
Nature 136, 754 (1935)
- CHINI (V.) - Essai de traitement de la polycythémie
Haematologica 33 : 6 pp 776/77 (1949)
- CLOSON (J.) - Traitement de la maladie de Vaquez par le P₃₂
Presse Médicale 58 : 67, pp 1192/95 (1950)
- CLOSON (J.) - Traitement de la maladie de Vaquez par le P₃₂
Arch. Med. Belg. 5 : 6 pp 472/84 (1950)
- COHN (W.E.) GREENBERG (D.M.) - Studies in mineral metabolism
with the aid of artificial Radioactive isotopes
I absorption-distribution - excretion du P₃₂
J. Bio. Chem. : 123, 185-198 (1938)

- COLE (W.H.) NASTOK (W.L.) - Disappearance of radioactive phosphorus from heart blood of limulus polyphemus
Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 48 : 151 (1948)
- CONTE - MAROTTA et POSIGLIONE - Fer sérique et polyglobulie vraie
Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. 24 : 96 (1948)
- COOCH - Polycythemia vera
Med. Am. Dist. of Columbia 14 : 110 (1945)
- COPE MOORE - Capillary permeability in blood and lymph. using radioactivity
J. Chim. Investig. 241-257 (Mars 1944)
- CORK (J.) - Some recent applications of Nuclear Physics
Radiology p. 337 (Oct. 1943)
- COTTENOT - Téléradiothérapie et Maladie de Vaquez
J.E.R. 19 : 347/359 (1.935)
- CROIZAT (P.) - Résultats du traitement de diverses hémopathies par le P₃₂. Une expérience de 16 mois
J. Med. Lyon 32 : 763, pp 919/30 (1951)
- DAHL - Fer sérique et polyglobulie essentielle
Nord Medic. 34 : 1907 (1943)
- DAMESHEK (W.) - Physiopathologie et évolution de la maladie de Vaquez selon le traitement
J. Am. Med. Ass. 142 : 11, pp 790/797 (1950)
- DAMESHEK (W.) - HENSTELL (H.H.) - The diagnosis of polycythemia
Ann. Int. Med. 13 : 1360 (1940)
- DECOURT - JOLY - BLAIRE : Téléradiothérapie et polyglobulie
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris 20 : 812 (1937)
- DOAN - WISEMAN - WRIGHT - GEYER - MYERS (W.) and JO.W. MYERS
A six year clinical evaluation of internal radiation therapy
J. of Lab. and Cl. Med. 32 : 8 pp 943/69 (1947)
- DOBS - JANSEN - Studies on phosphorus metabolism in normal and rachitic rats with a radioactive phosphorus isotope
Proc. Kon. Ak. Wetenschappen Amsterdam 40 : 547 (1937)
- DOUB - HARTMANN - BELLINGER - Effets des Rayons X sur le rein
Radiology : 8, 142 (1927)

- DUNLOP - WARREN (S.) - Effets des rayons X sur les tissus normaux
Arch. Path. 34 : 562 (1942)
- ERF (L.A.) FRIEDLANDER (G.) - Echange du phosphore dans les tissus des sujets atteints de leucémie lymphoïde
Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 47 : 134-136 (1941)
- ERF (L.A.) - LAWRENCE (J.H.) - I Absorption et distribution du P_{32} dans le sang et excrétion chez les sujets normaux et leucémiques
J. Clin. Invest. 20 : 567-75 (1941)
- ERF (L.A.) TUTTLE (L.) SCOTT (K.G.) - Rétention du phosphore 32 administré chez la souris
Proc. Soc. Exp. Bio and Med. 45 : 652-657 (1940)
- ERF (L.A.) TUTTLE (L.) LAWRENCE (J.H.) - Clinical studies with the aid of Radiophosphorus. IV. The retention in the blood. Excretion. Effets thérapeutiques chez les leucémiques
Ann. Int. Med. 15, pp 487/543 (1941)
- ERF (L.A.) - Primary Polycythemia vera : remissions produced by Radiophosphorus
Blood 1 : 102 (1946)
- ERF (L.A.) - Le P_{32} : Traitement de choix de la polycythémie primitive
Am.J.Med. 1 : 4 pp 362/66 (Oct. 1946)
- ERF (L.A.) JONES (H.W.) - Le P_{32} agent de traitement satisfaisant de la maladie de Vaquez et de ses manifestations, a report a case of polycythemia secondary possibly to the Banti's syndrome
Ann. Int. Med. 19 : 587/601 (1943)
- ERF (L.A.) LAWRENCE (J.H.) Clinical studies with the aid Radiophosphorus. Absorption and distribution in the blood of its excretion by and its therapeutic effect on Patients with polycythemia vera
Ann. Int. Med. 15 : p 276 (1941)
- ERF (L.A.) LAWRENCE (J.H.) Le P_{32} dans les lymphosarcomes et la maladie de Hodgkin
Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 46 : 694-695 (1941)
- ERF (L.A.) Note on the effect of dermal and enteral irradiation by radiophosphorus on the blood levels of dogs
Am.J.Med.Sc. 202 : 650 (1941)

- FAURE (Georges) - Introduction d'un nouvel agent thérapeutique dans le traitement de la maladie de Vaquez : le P_{32}
Diplôme E. Radio 1949, n° 11
- FAUVERT (R.) MALLARME (J.) RAPIN - Quelques observations de polyglobulies traitées par le P_{32}
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris n° 1 et 2, pp 76-80 (1952)
- FISCHGOLD (H.) - Le phosphore radioactif comme agent thérapeutique
La Médecine 8 : 9-31 (1946)
- FITZ HUGH (T.J.R.) HODES (F.J.) Clinical experience with P_{32} in treatment of certain blood dyscrasias
Am. J. Med. Sc. 204 : 662 (1942)
- FLOCH (E.V.) BOLLIMAN (T.L.) Adenosin triphosphate in muscles of rats studied with radioactive phosphorus
J. Bio. Chem. 152 : 371
- FORKNER (C.E.) SPORDARO (A.) - Various cases of benign familial polycythemia
Arch. Int. Med. 52 : 593 (1933)
- FORKNER (C.E.) Leucémies et désordres semblables
New York 1938, Mac Millan Company
- FORKNER (C.E.) SCOTT : Treatment of polycythemia vera with a solution of potassium arsenite
Arch. Int. Med. 51 : 616 (1933)
- FORSSBERG (A.) JACOBSON (F.) A study of the distribution of Radiophosphorus in three cases of cancer
Acta Radio 27 : 31 pp 88/92 (1946)
- FRIEDEL (H.L.) STORMSLI (J.P.) J. Clin. Investiga 28 : 1308 (1949)
- FRIES (D.) RUBEN (S.) - Radioactive phosphorus as indication of phospholipid metabolism
J. Biol. Chem. 123 : 587 (1938)
- GEFFEN (A.) LOEWINGER (R.) WOLF - Surface activity following administration of Radioactive Phosphorus
Radiology 56 : 6 (1951)
- GOLDECK (H) et coll. - Radiothérapie par le P_{32} dans la polycythémie rubra vera
Klin. Wochen. pp 28/30, 1952, n°1-2

- GOURLEY (D.R.H.) Inhibition of uptake of Radioactive phosphate by human erythrocytes in vitro
Am.J. of Physiology 164 (1951)
- GRAFF (W.S.) SCOTT (K.G.) LAWRENCE (J.H.) The histologic effects of P_{32} on normal and lymphomatous mice
Am.J.Roent. 55, 44-51 (1946)
- GRAHAM + Erythraemia polycythemia rubra vera
Canad. M.A.J. 42 : 281-284 (1940)
- HAHN - HEVESY - LUNDEGAARD : Biochem. J. 31 p.1705 (1937)
- HALL (B.E.) - Isotopes in biol. and Med. Wisconsin Univ. 1948
- HALL (B.E.) - WATKINS (C.H.) HAGRAVES (M.M.) GIFFIN (M.)
Résultats et accidents hématologiques du traitement de la maladie de Vaquez par le P_{32}
Am. J. Med. Sc. 209 : 712-717 (1945)
- HALL (B.E.) WATKINS (C.H.) Traitement de la maladie de Vaquez par le P_{32}
Am.J.Med.Sc. 213 : p.621 (1947)
- HALL (B.E.) WATKINS (C.H.) - Le P_{32} dans le traitement des dyscrasies sanguines
Med. Clin. North Ame. 31 : 4 pp 810/841 (1947)
- HAMILTON (J.G.) Use of radioactive tracers in biology and medicine
Radiology 39 : 341-372 (1942)
- HANSEN - PRUSS - GOODMAN - Leucémie aiguë comme issue terminale de la maladie de Vaquez
Rapport de deux cas avec autopsie -
North Carolina Med. J. 4 : 254-258 (1943)
- HEMPELMANN (L.H.) REINHARD (E.) MOORE (C.V.) BIERBAUM (O.)
MOORE (S.)
Hematologic complications of therapy with radioactive phosphorus
J. Lab. Clin. Med. 29 pp 1020/41 (1944)
- HERVE (A.) GOVAERTS (J.) - Etude du P_{32}
Acta Clin. Belg. 5 : p.157
- HEVERSEY (G.) HAHN (L.) REBBE (O) - Excretion du phosphore
Kgl Danske - Vidensk - Selsk. Biol. Med. 14 : 1, 23
(1939)

- HORST (W.) - Le traitement de la polyglobulie par les isotopes radioactifs artificiels
Strahl 85 : 1 pp 196/97 (1951)
- HORST (W.) La radiothérapie de la polycythémie par le P_{32}
Deut. Med. Woch. 76 : 40, pp 1237/1241 (1951)
- HUFF - HENNESSY - AUSTIN - GARCIA - ROBERTS - LAWRENCE
J. Clin. 29 : 1041 (1950)
- HULL (D.E.) Attempted exchange of radiophosphorus between ortho pyro and metaphosphoric acids
J. Am. Chem. Soc. 63 : 1269/72 (1941)
- HULLIN - Pathogénie des polyglobulies
Thèse Paris 1948, 873
- HUNTER (F.E.) Case records of Massa. Gen. Hosp.
New Engl. J. Med. 240 : 1025 (1949)
- HUNTER (F.E.) Entrance of radioactive phosphorus of various tissues of cat
Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 46 : 287 (1941)
- JOHANSON (E.G.) FALKENHEIM (M.) HODGE (M.C.) The absorption of phosphates by enamel dentin and bone. I absorption time studied by means of the radioactive isotope
J. Bio. Chem. 159, 129/34 (1945)
- JUNG - Ueber einen Fall von Polycythemia mit Ausgang in Myeloblasten Leukämia
Zentralb.f. Herz. und Gefäss 7 : 118-163 (1915)
- JOLIOT (F.) Les applications biologiques des radioéléments artificiels
Bull. Acad. Med. Paris 127 : 617-22 (1943)
- JONES (H.B.) CHAIKOFF (I.) LAWRENCE (J.H.) Radioactive phosphorus as indicator of phospholipid metabolism
J. Biol. Chem. 128 : 631/44 (1939) et 133 : 319/27 (1940)
- KAPLAN (N.O.) The treatment of polycythemia vera with the roentgen rays
Radiology 33 : 166/69 (1939)
- KENNEY (J.M.) MARINELLI (M.A.) GRAVER (L.F.)
Traitement de lymphosarcome par P_{32}
Ann. J. Roent. 47 : 217/225 (1942)

- KENNEY (J.M.) Traitement des tumeurs malignes par le P_{32}
Cancer Research 2 : 130-145 (1942)
- KENNEY (J.M.) CRAVER (L.F.) Further experiences in the treatment of lymphosarcome with P_{32}
Radiology 39 : 598-607 (1942)
- KENNEY (J.M.) MARINELLI (M.A.) WOODARD (H.Q.) Tracer studies with P_{32} in malignant neoplastic disease
Radiology 37 : 683-697 (1941)
- KIRALYFI (G.) - Das Benzol in der therapie des polyzythämie
Virchows Arch. Für Path. Anat. 213 : 399 (1913)
- KLUMPP - HERTIG - Erythremia and myelogenous leukemia
Am.J.Med. Sc. 183 : 201/209 (1932)
- KNIPPING (H.W.) MAURER (W.) NIKLAS (A.) Les radioisotopes en médecine
Deutsche Medi. Wochen. Stuttgart 77 : 45 p.1373/77 (1952) et 77 : 46 pp. 1438/40, et 77 : 48 p.1500/05
- KRAUS-SCHILLER - Zür Frage der erythroleukämie
Folia Haemato 36 : 410 (1932)
- LAMARQUE (P.) THIBAUD (E.) Utilisation clinique du P_{32} dans le traitement de diverses hémopathies
J.E.R. 33 : 9-10, pp 501/4 (1952)
- LAWRENCE (E.O.) COOKSEY (D.) An the apparatus for the multiple acceleration of light ions to high speeds
Physic Review 50 : pp 999/1005 (1936)
- LAWRENCE (J.H.) SCOTT (K.G.) Comparative metabolism of phosphorus in normal and lymphomatous animals
Pro. Soc. Exp. Bio. Med. 40 : 694/95 (1939)
- LAWRENCE (J.H.) Proc. int. Med. Chicago 14 : 30 (1942)
- LAWRENCE (J.H.) TUTTLE (L.W.) SCOTT (K.G.) CONNOR (C.L.) Studies of neoplasm with the aid of P_{32} : I the Phosphorus metabolism
J. Clin. Invest. 19 : 267/71 (1940)
- LAWRENCE (J.H.) TUTTLE (L.W.) SCOTT (K.G.) Studies on leukemia with the aid of radiophosphorus
New Int. Clin. 3 : 33/58 (1939)
- LAWRENCE (J.H.) ROBBINS : Téléradiothérapie des polyglobulies
Am.J.Roent. 51 : 230/35 (1944)

- LAWRENCE (J.H.) DOBSON (R.L.) LOW BEER (B.V.A.) BROWN (B.R.)
 Traitement par le radiophosphore P_{32} des leucémies
 myéloïdes
 J. Am. Med. Asso. 136 : p. 672 (1948)
- LAWRENCE (J.H.) LOW BEER (B.V.A.) CARPENDER (W.T.) Chronic
 lymphatic leukemia a study of 100 patients treated
 with P_{32}
 J. Am. Med. Ass. 140 : 585/88 (1949)
- LAWRENCE (J.H.) Controle de la maladie de Vaquez par inhibition
 de la moelle. Etude de 172 malades.
 J. Am. Med. Ass. 141 : 1-13 (1949)
- LAWRENCE (J.H.) SCOTT (K.G.) Effet du P_{32} sur le sang des singes
 Pro. Soc. Exp. Bio. Med. 48 : 155/58 (1941)
- LAWRENCE (J.H.) - Physique nucléaire et thérapeutique : rapport
 préliminaire sur une nouvelle méthode de traitement
 des leucémies et de la maladie de Vaquez
 Radiology 35 : 1, pp 51/60 (1940)
- LESTER (J.S.) Benzol in the treatment of polycythämie
 J. A. M. A. 62 : 1381 (1914)
- LEUPIN (A.) MOTTU (Th.) Sur un cas d'érythroleucémie vraie :
 Revue Med. Suisse Romande - Lausanne 72 : 10, 748/
 753 (1952)
- LOMAN (J.) DAMESHEK (W.) Plethora of the intracranial venous
 circulation in a case of polycythemia rubra vera
 New Engl. J. Med. 232 : p 394 (1945)
- LONDON (I.N.) SCHEMIN. NEST. RITTENBERG (D.) J. Biol. Chem.
 179 : 463 (1949)
- LOW BEER (B.V.A.) LAWRENCE (J.H.) STONE - Emploi thérapeutique
 des substances radio-actives P_{32} , Radio-iode
 et plus particulièrement dans les leucémies
 et affections voisines
 Radiology 39 : 4, pp 573/97 (1942)
- LOW BEER (B.V.A.) TREADWELL : Clinical studies with the aid
 of Radiophosphorus : Early effects of small amounts
 of Radiophosphorus on blood cell levels uptake and
 excretion
 J. Lab. Clin. Med. 27 : 1294/1305 (1942)
- MALLET (L.) LE CAMUS (H.) Radiophosphore et ses utilisations
 Biologiques. J.E.R. 25 : 168/71; Tome 42-43

- MALLET (L.) - Les isotopes radioactifs en biologie et en médecine
Paris Médical 6 (1946)
- MALLET (L.) - Applications biologiques des substances radio-actives.
Presse Médicale 50 : 341/42 (1942)
- MANLY (D.L.) LEVY (S.R.) Métabolisme du phosphore
J. Am. Chem. Soc. 61 : p 2588. 1939
- MARXHAL (G.) 2 cas de polyglobulie traités par Téléroentgen-
thérapie.
Le Sang 9 : 4, pp 434/43 (1935)
- MARCHAL (G.) Téléradiothérapie.
Thérapie Paris 7 : 4, pp 303/5 (1952)
- MARCHAL (G.) MALLET (L.) Téléradiothérapie dans la maladie de
Vaquez.
Arch. Elect. Med. 209 : 246, (1935)
- MARCHAL (G.) Le phosphore radioactif dans le traitement de
l'érythrémie de Vaquez
Société de thérapeutique et pharmac. 18 Juin 1952
- Le phosphore radioactif dans le traitement des leucé-
mies myéloïdes - id.
- MARSHAK (A.) - Effets des Rayons X - Proc. Nat. Aca.Sc. **23**, 362
(1937)
- MARSHAK (A.) - P_{32} : uptake by nuclei
J. Gen. Physio 25 : 275/91 (1941)
- MARSHAK (A.) - Uptake of radiophosphorus by nuclei of liver and
tumors
Science 92 : 15 pp 460/61 (1940)
- MARSHAK (A.) - Effets des Rayons X sur l'érythropoïèse
Radiology 39 : 621 (1942)
- MINDER (W.) Etat actuel de l'emploi des substances radioactives
en médecine et biologie
Radiologica Clinica. Bâle. 21 : 2 pp 79/89
- MINOT (G.R.) BUCHMAN (J.E.) Erythremia
Am.J.Med.Sc. 166 : 469/89 (1923)
- MITCHELL (J.S.) Les possibilités thérapeutiques du P_{32}
British Med. J. 250/51 (fév. 1947)

- MORSE (W.I.) Single cell autographs of bone marrow and blood from rats using P_{32}
Am.J.Med.Sc. 220 : 522 (1950)
- MOSCHOWITZ (E.) Essays on the biology of disease.
Biology polycythemia vera.
Jl. Mt. Sinai Hospital 11 : 233/35 (1944)
- NORMAN - ALLEN - Vascular complication of polycythemia
Am. Heart. J. 13 : 257/74 (1937)
- ODENTHAL (F.) PHILIPP (K.) Experimentation de l'emploi clinique du Phosphore radio activé
Münchener Medi. Wochen 94 : 47 pp 2363/370 (1952)
- ODENTHAL (F.) - L'utilisation thérapeutique du P_{32} dans la polycythémie vraie
Deut. Med. Wochen. 76 : 23 p. 765/67 (1951)
- ODENTHAL (F.) Le traitement de la polyglobulie vraie par le P_{32}
Strahl 85 : 1 pp 199/203 (1951)
- OSLER - Chronic cyanosis with polycythemia and enlarged spleen a new clinical entity
Am. J. Med. Sc. 126 : 187/201 (1903)
- PAUL - LIMARZI - SPEED - The effect of myxœdème upon hemopoiesis in leucemie and related discordes
Am. J. Med. Sc. 206 : 625 (1943)
- PIERSON - SMITH - Téléradiothérapie
Am. J. Roent. 43 : 577/83 (1940)
- PLATT (W.R.) Effects of Radiophosphorus on normal tissues
Arch. of Pathology 43 : 1-14 (1947)
- REIFENSTEIN : A case of erythremia gout and subleukemic myelosis
A.J.Med. Sc. 197 : 215/19 (1939)
- REIFENSTEIN - Final note on a reported case of erythremia gout and subleukemic myelosis
Am.J.Med.Sc.210 : 638/40 (1945)
- REINHARD (E.) - Artificially prepared radioactive isotopes as a mean of administering radiation therapy
Am.J.Roent. 58 : 757/773 (1947)
- REINHARD (E.) MOORE (C.) BIERBAUM (O.) MOORE (S.) Le P_{32} agent thérapeutique.
J.Lab.Clin.Med. 31 : 2 pp 107/218 (1946)

- BEZNIKOFF (P.) FOST (N.C.) BETHEA (J.M.) Pathogénie de la polyglobulie primaire
Am.J.Med.Sc. 189 : 753/59 (1935)
- RICHARDSON - ROBBINS : The treatment of polycythemia vera by Spay Irradiation
New Engl. J. Med. 238 : 78/83 (1948)
- ROSENTHAL (N.) BASSEN (F.A.) Course of polycythémie
Arch. Int. Med. 62 : 903 (1938)
- ROUQUES (L.) Le Radiophosphore en thérapeutique
Presse Médicale 12 (1948)
- SARALEGNI (J.A.) PAVLOWSKI (A.) Tratamiento de las leucemias con el fosforo radioactivo
Radiologia 6 : 88-97 (1943)
- SANDERSON - Téléradiothérapie.
Am.J.Roent. 35 : 670/680 (1936)
- SCHAFER - The etiology and treatment of polycythemia vera
Ann. Surg. 122 : 1038 (1945)
- SCHOEN - Polyglobulie et érythrémie
Med. Welt 11, 1450 (1937)
- SGALITZER (M.) - Röntgenalgemein Gestrahlung bei Polycythemia
Fort. Geb. Roentg. Strahl 46 : 90 (1932)
- SIMON (S.) HENRY (J.) Traitement de la maladie de Vaquez par P₃₂
Acta Clini. Belg. 4 : 5, pp 382/387 (1949)
- STEALY, SUMERLIN - Polycythemia vera : final report on a case under continual treatment with phenylhydrazine hypochloride for eleven years
J.A.M. Ass. 126 : 954/56 (1944)
- STONE - WOODMAN : Polycythemia terminating in leuco erythroblastic anemia
J. Path. Bact. 47 : 327 (1938)
- STROEBEL (C.F.) HALL - PEASE (G.) Valeur du traitement de la polyglobulie primaire par le P₃₂
J. Am. Med. Ass. 146 : 14, pp 1301/307 (1951)
- STROHL (A.) BERGER (M.) Les isotopes radioactifs en biologie
Masson édit.

- STURGIS (C.C.) Recent advances in treatment of hematologic discordes
J.A.M. Med. Ass. 141 : 969/73 (1949)
- TINNEY (W.S.) HALL (B.E.) GIFFIN (H.Z.) Complications hématologiques de la polycythémie vraie
Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 18 : 227 (1943)
- TINNEY (W.S.) HALL (B.E.) GIFFIN (H.Z.) The prognosis of polycythemia vera
Proc. Staff Meet. Mayo Clinic, 20 : 306/10 (1945)
- TISCHENDORF - HERZOG : Mehrj hrige Beobachtung  ber chronische Leuk mien and polycyth mien
Deut. Arch. Für Klin. Med. 185 : 566 (1940)
- TOWLE - COULSON - FOWLER - Polycythemia vera
J. Iowa Med. Soc. 35 : 79 (1945)
- TUBLIANA (M.) Les isotopes radioactifs en médecine et biologie
Masson  dit. (1950)
- TUBLIANA (M.) Le traitement de la polyglobulie essentielle par le P₃₂
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris n  1 et 2 pp 124/26 (1952)
- TUBLIANA (M.) Le traitement moderne de la polyglobulie essentielle.
Acquisitions Médicales récentes 1953, Flammarion  d.
- TUBLIANA (M.) Mme F. SCHAPIRA - Polyglobulies essentielles et fer sérique
Presse Médicale 59 : 64, pp 1324/25 (1951)
- TUTTLE (L.W.) ERF (L.A.) LAWRENCE (J.H.) Studies on neoplasms with the aid of P₃₂ : II- The phosphorus metabolism of the nucleoprotein, phospholipid and acidsoluble fractions of normal and leukemic mice
J. Clin. Invest. 20 : 57/61 (1941)
- TUTTLE (L.W.) SCOTT (K.G.) LAWRENCE (J.H.) Phosphorus metabolism in leukemic blood
Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 41 : 20/25 (1939)
- VANNOTTI (A.) - Polycyth mie et anémie pernicieuse
Revue Médicale Suisse Normande Lausanne 72 : 9 pp 664/70 (1952)

- VAQUEZ - Forme spéciale de cyanose avec hyperglobulie persistante
Compte-Rendu Soc. Biol. 44 : 384 (1892)
- VAUGHAN (B.D.) Polyglobulie traitée par le P_{32}
Med. J. Austral. 2 : 17/23 (Oct. 1950)
- Von WINTERFELD - Leukemic myelosis with polycythemia rubra vera
Ztschn. f. Klin. Med. 100 : 498 (1924)
- WARREN (S.) Bone marrow changes following the administration of Radioactive phosphorus
New Engl. J.M. (1943) 228 : 111
- WARREN (S.) Effet des radiations sur la peau
Physio. Revue 24 : 225 (1944)
- WARREN (S.) GATES - La pneumonie causée par les radiations Béta du P_{32}
Arch. Path. 30 : 440 (1940)
- WARREN (S.) The therapeutic use of P_{32}
Am. J. Med. Sc. 209 : 701/11 (1945)
- WARREN (S.) Effet des rayons X sur les tissus normaux
Arch. Path. 34 : 443 (1942)
- WARREN (S.) COWING (R.F.) Effet P_{32} par inoculation intrapéritonéale chez les rats
Arch. Path. 29 : 730 (1940)
- WARREN (S.) Distribution des doses de P_{32} administrées à des sujets leucémiques
Cancer Research 3 : 334/36 (1943)
- WARREN (S.) COWING (R.F.) Retention of radioactive phosphorus when administered in different chemical forms
Cancer Research 4 : 113/115 (1944)
- WARREN (S.) Treatment of leukemia by radioactive phosphorus
J. Med. 223 : 751 pp 7/40
- WASSERMAN (L.R.) LAWRENCE (J.H.) BERLING (N.I.) DOBSON (R.L.)
ESTREN (S.) The bone marrow picture in polycythemia vera before and after treatment with P_{32}
Acta Med. Scan. Stockholm : 143, 6, pp 442/49 (1952)

WASSERMANN (L.R.) LAWRENCE (J.H.) DOBSON (R.L.)

Blood oxygen studies in normal subjects and in fifty
one patients with polycythemia vera
J. Clin. Invest. 28 : 60/65 (1949)

WISEMAN (B.K.) ROHN (R.J.) BOURONCLE and MYERS (W.G.)

Traitement de la polycythémie vraie par P₃₂
Ann. Int. Med. 34 : 2 pp 311/330 (1951)

WILKINSON (J.F.) FLETCHER (F.) Effect of Beta chlorethyl amine
hypochlorides in leukemia Hodgkin disease and
polycythemia

Lancet 2 : 540 (1947)

ZIMMERMAN : Erythremia associated with leukemia -

Kli. Wochen. 13 : 696 (1934)

